

## **Predicción de mortalidad en sepsis: Aplicación de qSOFA en pacientes atendidos en una institución de Barranquilla**

Prediction of mortality in sepsis: Application of qSOFA in patients treated at an institution in Barranquilla

María Fernanda Quintero Osorio<sup>1</sup>,  
María Carolina Escorcía Buendía<sup>2</sup>,  
Jairo Rojano Rada<sup>3</sup>,  
Dinno Fernández Chica<sup>4</sup>

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar la predicción de mortalidad mediante la escala qSOFA y otros indicadores clínicos en pacientes con sepsis, en el servicio de terapia intensiva en una institución de salud de la red pública de la Ciudad de Barranquilla, entre Julio de 2020 a febrero de 2021. **Métodos:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal, prospectivo. Con la información obtenida, se realizó la base de datos en Excel, y un análisis univariado y multivariado para describir el mejor predictor de mortalidad en sepsis. **Resultados:** De 101 casos, el 82% (n=83) tenían shock séptico, mayor presentación en el sexo masculino con 61% (n=64), con mayor frecuencia de estrato socioeconómico 1, la mayoría fueron sepsis adquirida en comunidad 81% (n=85), con un índice de comorbilidad de Charlson de  $3,4 \pm 3,0$ . Las mediciones seriadas del lactato y de la PCR, no tuvieron relación estadísticamente significativa con mortalidad. El valor de q-SOFA presentó una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad ( $p < 0,05$ ), valores de q-SOFA elevados tienen el doble de riesgo de muerte (OR = 2,16; IC 95% = 1,08 – 4,33). Sensibilidad de 68,6% y especificidad de 48,4%, VPP de 76% y VPN de 34,37%. **Conclusión:** La escala qSOFA se encontró como el mejor predictor de mortalidad en sepsis comparado con SIRS, SOFA, PCR y Lactato.

---

<sup>1</sup> Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre, Seccional Barranquilla. MiRed IPS. Correo mafequintero@live.com

<sup>2</sup> Posgrado de Medicina Interna. Universidad Libre, Seccional Barranquilla, MiRed IPS. Correo: [mariacaro\\_e@hotmail.com](mailto:mariacaro_e@hotmail.com)

<sup>3</sup> Director del Centro Biomédico de Investigación del Postgrado de Medicina Interna (CEBIMI), Universidad Central de Venezuela, sede Hospital Central del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales “Dr. Miguel Pérez Carreño”, Caracas, Venezuela. [orcid.org/0000-0001-5203-1165](https://orcid.org/0000-0001-5203-1165). Correo: cebimehmpc@gmail.com

4. Médico internista, Departamento de Infectología, MiRed IPS, Barranquilla, Correo: drdinno\_fer@hotmail.com.

**Palabras clave:** Sepsis, choque séptico, Mortalidad, SOFA, Ácido láctico, Biomarcadores.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the prediction of mortality using the qSOFA scale and other clinical indicators in patients with sepsis, in the intensive care unit in a health institution of the public network of the City of Barranquilla, between July 2020 and February 2021. **Methods:** An analytical, longitudinal, prospective study was conducted. With the information obtained, the database was performed in Excel, and then, an univariate and multivariate analysis to describe the best predictor of mortality in sepsis. **Results:** Of 101 cases, 82% (n=83) had septic shock, the most common presentation in males with 61% (n=64), with a greater frequency of socioeconomic stratum 1, most of them were sepsis acquired in community 81% (n=85), with a Charlson comorbidity index of  $3.4 \pm 3.0$ . Serial measurements of lactate and CRP had no statistically significant relationship with mortality. The value of q-SOFA presented a statistically significant association with mortality ( $p < 0.05$ ), high q-SOFA values have twice the risk of death (OR = 2.16; 95% CI = 1.08 – 4.33). Sensitivity of 68.6% and specificity of 48.4%, PPV of 76% and VPN of 34.37% **Conclusion:** The qSOFA score was found to be the best predictor of mortality in sepsis compared to SIRS, SOFA, PCR and Lactate.

**Keywords:** Sepsis, Septic shock, SIRS, Mortality, Lactic Acid, biomarkers, (Source: MeSH, NLM)

## **INTRODUCCIÓN**

Anualmente se producen más de 19 millones de casos de sepsis y 5 millones de muertes relacionadas con sepsis (1), la cuantificación precisa de la incidencia y mortalidad por sepsis es un desafío, se estima que en 2017 hubo 11 millones de muertes relacionadas a sepsis lo que corresponde a 19% de toda la mortalidad en ese año (2), además se estima que la mayoría de las muertes por sepsis ocurren en países de bajos y medianos ingresos (3). Las estrategias en la atención de sepsis están soportadas por la detección precoz, adopción de un conjunto de metas sistemáticas basado en evidencia y remisión oportuna a un nivel especializado de atención, el cual ha sido reforzados con medidas tendientes a priorizar elementos

propios de la naturaleza crítica de la sepsis y la restauración de variables fisiológicas dentro de la primera hora del diagnóstico. (4).

Según el tercer consenso internacional de sepsis y shock séptico SEPSIS-3(5) se define sepsis como “la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Se ha enfatizado la valoración de puntajes como el SOFA (Sequential related Organ Failure Assessment) mayor de 2 puntos y el qSOFA eliminando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de la definición de sepsis (6,7).

Las dificultades en el diagnóstico temprano de sepsis están principalmente dadas en la diferencia de criterios y la aplicabilidad de estos en los centros de atención de muchos países, ya que se utilizan diferentes definiciones, dando como resultado una discrepancia en los datos epidemiológicos locales y a nivel mundial (8). Con el advenimiento de los nuevos criterios definitorios de sepsis, se hace indispensable evaluar su aplicabilidad, resultando útil evaluar esta entidad en los pacientes que ingresan a unidad de cuidado intensivo (UCI) en dos instituciones del caribe colombiano.

En el panorama global la sepsis representa un desafío de salud pública, debido a la alta mortalidad derivada y adicionalmente a los costos económicos que no resultan despreciable. No obstante, siendo una prioridad mundial, aún existen retos importantes en su diagnóstico la mayoría de los países.

Según el documento ASIS (Análisis Situacional Integral De Salud) 2018 de Barranquilla, se reportó que la Infección respiratoria aguda, es la principal causa de mortalidad dentro del grupo de las enfermedades transmisibles en mayores de 18 años, la septicemia en 2017 tuvo una tasa de mortalidad de 3,5%. Para el año 2016, la septicemia se ubicó como tercera causa de muerte en mujeres, y como cuarta causa en hombres (9).

En Colombia López D, et al (10), efectuaron un estudio de crte transversal que recolectó información clínica y demográfica de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sepsis en los años 2015 y 2016, reportando que el foco infeccioso más común fue urinario. Y en el estudio EPISEPSIS, que evaluó la epidemiología, las características clínicas y microbiológicas, el SOFA y la mortalidad por todas las causas a los 28 días, encontró que el 69% fueron infecciones adquiridas en la comunidad y 21% infecciones hospitalarias e informaron una tasa de mortalidad de infección sin sepsis 3%, sepsis sin disfunción orgánica 7,3%, sepsis grave sin shock 21,9% y shock séptico 45.6%, dentro del estudio de foco de infección se encontró en orden de frecuencia: infección del tracto urinario en el 28,6%, neumonía en el 22,8% y las infecciones de tejidos blandos en el 21,8%. Dentro de las infecciones adquiridas en el hospital, la neumonía fue el diagnóstico más frecuente en el 26,6% seguido de la infección del tracto urinario en el 20,4% y las infecciones de tejidos blandos en el 17,4% (11).

Dentro de los factores pronósticos de la sepsis, una publicación de Azkárate I y colaboradores (12) identificó que la cifras de lactato a las seis horas elevadas, se relacionaron con mayor mortalidad, al igual que la edad de 66 años y el valor aumentado de procalcitonina fueron las variables más influyentes en la mortalidad.

La puntuación de qSOFA como predictor de mortalidad ha sido evaluada en diferentes publicaciones como la realizada en 30 centros de Europa por Freund Y. et al (13). Quienes concluyeron que los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con sospecha de infección, el uso de qSOFA resultó en una mayor precisión pronóstica para la mortalidad hospitalaria que el SIRS o la sepsis grave.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño de la investigación**

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, donde se determinó la mortalidad de la sepsis en pacientes en el servicio de terapia intensiva del Camino Universitario Distrital Adelita de Char, entre julio de 2020 a febrero de 2021.

### **Población y muestra**

Se consideró como grupo de estudio a una muestra no probabilística de tipo de conveniencia conformada por los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, que fueron ingresados en los servicios de emergencia, hospitalizados y terapia intensiva de Camino Universitario Adelita de Char de la Ciudad de Barranquilla, entre Julio de 2020 a febrero de 2021.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes que cumplieron con los criterios para sepsis, según la publicación JAMA 2016, Sepsis-3 publicada en el 2016 (5),
- Mayores de 18 años.
- Aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no tuvieron resultados laboratorio necesarios para determinar criterios de sepsis.
- Pacientes que fueron trasladados a otra institución de salud antes de 5 días de manejo intrainstitucional o que no se pudo concluir seguimiento

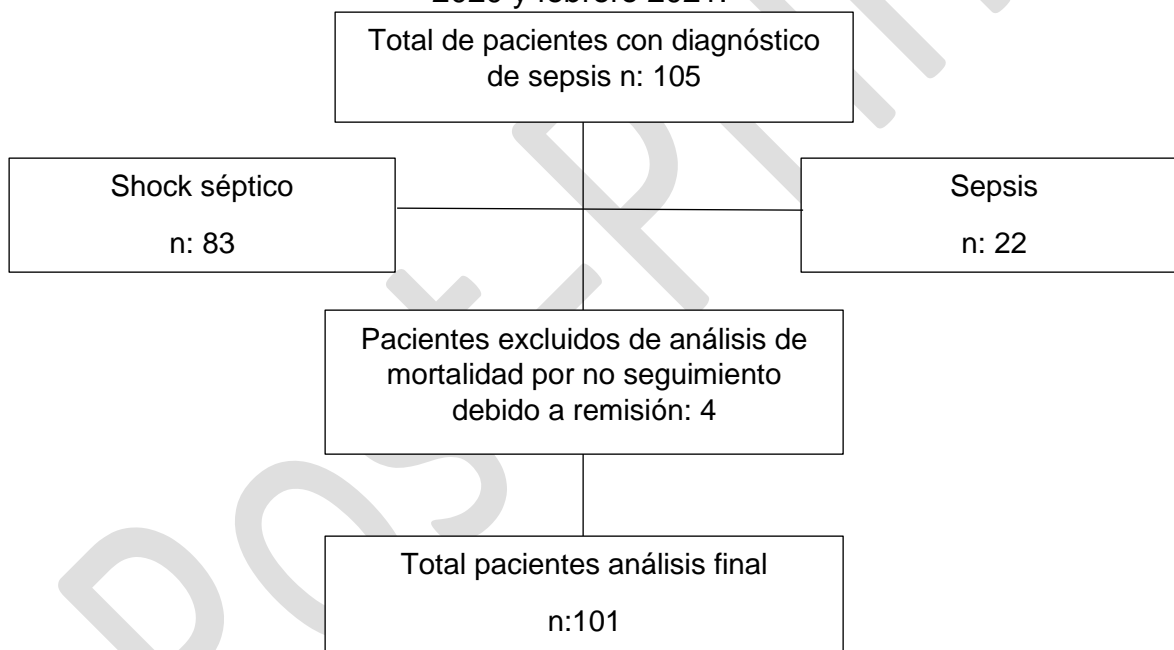
Se desarrolló formato de recolección de datos sociodemográficos, sitio de origen del paciente, tipo de infección, valor de biomarcadores, SOFA, qSOFA, SIRS. y datos microbiológicos posterior a lo cual se realizó el análisis estadístico.

## RESULTADOS

### Características generales de los pacientes con sepsis

Con un total de 105 pacientes ingresados al estudio, el 82% (n=83) tenían shock séptico, dentro de los cuales un 77% (n=70) no sobrevivieron. Para el análisis de mortalidad se excluyeron 4 pacientes por falta de seguimiento debido al proceso de remisión (figura 1).

**Figura 1.** Diagrama de distribución pacientes con sepsis y shock séptico. Predicción de mortalidad mediante la aplicación de la escala SOFA y QSOFA en pacientes con sepsis atendidos en dos instituciones de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021.



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

Por otra parte, la distribución por sexo fue mayoría masculino en 61% (n=64). La mediana de edad fue de  $58,6 \pm 17,6$ , siendo notorio el incremento en la mortalidad de los pacientes mayores de 63 años, con una  $p < 0,005$ . Menos frecuente la aparición de sepsis intrahospitalaria con un 19% (n=20). En cuanto a la carga de comorbilidad medida con el índice de Charlson se encontró un intervalo de  $3.4 \pm 3$ ). También es

de resaltar que el 87,3% (n=89) de los pacientes provenían del servicio de emergencias y 12,7% (n=13) del servicio de hospitalización. (tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con sepsis según supervivencia, en pacientes de UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021.

Característica	Todos	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
	(n=105)	(n=31)	(n=70)	
<b>Edad (años)</b> $\bar{x} \pm DE$	58,6 $\pm$ 17,6	49,0 $\pm$ 18,2	63,1 $\pm$ 18,2	0.000
<b>Sexo</b> n (%)				
Femenino	41 (39,0%)	12 (38,7%)	27 (38,6%)	0.989
Masculino	64 (61,0%)	19 (61,3%)	43 (61,4%)	
<b>Estrato socio-económico</b> n (%)				
Estrato 1	100 (95,2%)	30 (96,8%)	67 (95,7%)	0.801
Estrato 2 o 3	5 (4,8%)	1 (3,2%)	3 (4,3%)	
<b>Días de hospitalización al momento del diagnóstico</b>				
$\bar{x} \pm DE$	7,5 $\pm$ 12,8	10,7 $\pm$ 21,9	6,0 $\pm$ 5,2	0.092
<b>DEH</b>				
$\bar{x} \pm DE$	12,1 $\pm$ 10,1	15,1 $\pm$ 11,0	10,9 $\pm$ 9,6	0.085
<b>Sitio de origen</b> n (%)				
Emergencia	89 (87,3%)	27 (87,1%)	58 (86,6%)	0.943
Hospitalización	13 (12,7%)	4 (12,9%)	9 (13,4%)	
<b>Tipo de Sepsis</b> n (%)				

Adquirida en la comunidad	85 (81,0%)	26 (83,9%)	55 (78,6%)	0.538
Hospitalaria	20 (19,0%)	5 (16,1%)	15 (21,4%)	
<b>Índice de Charlson</b> □ $\pm$ DE	3,4 $\pm$ 3,0	2,8 $\pm$ 3,3	3,8 $\pm$ 2,9	0.141

DE: desviación estándar, DEH: días de estancia hospitalaria.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

Las principales comorbilidades presentadas en orden de frecuencia correspondieron a ERC moderada o severa con 26,7% (n=28) seguida por Infarto agudo de miocardio con 15,2% (n=16). Cabe resaltar que ninguna comorbilidad logró significancia estadística para asociarse con mortalidad, (tabla2).

**Tabla 2.** Principales comorbilidades los pacientes con sepsis según supervivencia, en pacientes de UCI de dos instituciones de Barranquilla entre Julio 2020 y Febrero 2021.

	Todos		Supervivientes		No sobrevivientes		p
	(n=105)		(n=31)		(n=70)		
	n	%	n	%	n	%	
ERC severa o moderada	28	26.7	10	32.3	18	25.7	0.498
Infarto de miocardio	16	15.2	4	12.9	12	17.1	0.59
DM con daño de órgano	15	14.3	4	12.9	11	15.7	0.714
EPOC	11	10.5	2	6.5	9	12.9	0.341
DM sin daño de órgano	9	8.6	3	9.7	5	7.1	0.664
AIT o ACV	9	8.6	2	6.5	7	10	0.564
ICC	7	6.7	2	6.5	5	7.1	0.9
Enf. Vascular periférica	7	6.7	1	3.3	6	8.6	0.347
Enf. Tejido conectivo	5	4.8	0	0	5	7.1	0.127
Tumor solido	5	4.8	2	6.5	3	4.3	0.643
Enf. Hepática	4	3.8	3	9.7	1	1.4	0.085
Demencia	4	3.8	1	3.2	3	4.3	0.801
Hemiplejia	3	2.9	1	3.2	2	2.9	0.92
Úlcera péptica	2	1.9	0	0	2	2.9	0.342
Metástasis	2	1.9	1	3.2	1	1.4	0.55





con un 21% (n=22) asociándose con una mortalidad de 17% (n=12) con una p:0.001. En tercer lugar, las infecciones intraabdominales se presentaron en un 19% (n=20) y se asociaron a un 14% (n=10) de mortalidad con una p:0.037, en cuarto lugar, de frecuencia estuvieron las infecciones de piel y partes blandas con un total de 15,2% (n=16) de los casos constituyendo el 7,1% (n=5) de la mortalidad con una relación estadísticamente significativa (p:0,001), (tabla 4).

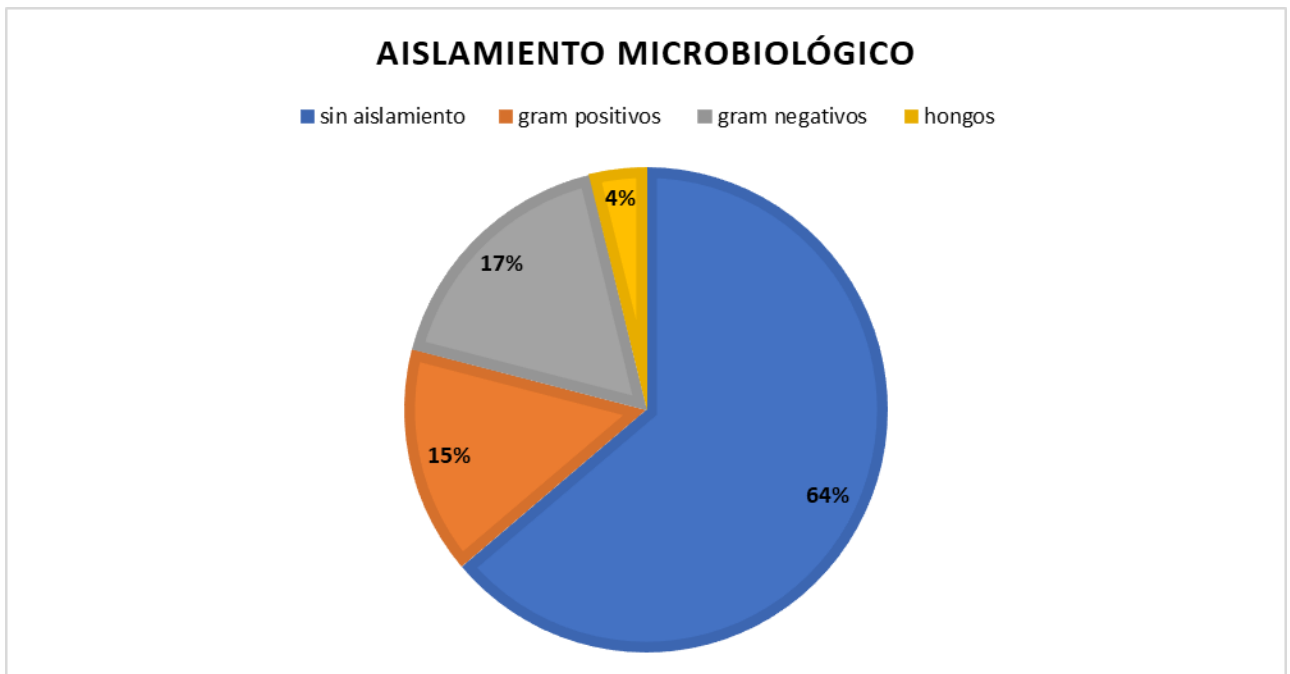
**Tabla 4.** Sitio de infección activa según supervivencia en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021

	Todos (n=105)		Sobrevivientes (n=31)		No sobrevivientes (n=70)		p
	n	%	n	%	n	%	
Respiratorio	79	75.2	15	48.4	62	88.6	0
NAC	71	67.6	12	41.4	54	77.1	0.002
NIH	8	7.8	3	10.3	5	7.1	0.283
Urinario	22	21	10	32.3	12	17.1	0.09
Piel y partes blandas	16	15.2	10	32.3	5	7.1	0.001
Infección SNC	1	1	1	3.2	0	0	0.131
Bacteriemia	13	12.4	6	19.4	7	10	0.195
Intrabdominal	20	19	10	32.3	10	14.3	0.037
PBE	2	1.9	1	3.2	1	1.4	0.55
Infección previa	13	12.4	6	19.4	7	10	0.195

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

De los cultivos analizados, en su mayoría, un 64% (n=63) no se obtuvo aislamiento microbiológico, y un 36% (n=38) con aislamiento microbiológico, de los cuales un total de 16 eran gérmenes Gram positivos, 18 Gram negativos y 4 hongos, (figura 2).

**Figura 2.** Aislamientos microbiológicos en pacientes atendidos con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

### **Análisis de Biomarcadores en sepsis relacionados a mortalidad**

En el análisis univariado, qSOFA mostró una relación estadísticamente significativa con mortalidad. Es decir, los no sobrevivientes presentaron un q-SOFA más alto, tanto de 2 y 3 puntos, comparado con la población sobreviviente. De esta forma, para la clasificación de 3 puntos de q-SOFA, de un total de 21,9% (n=23) de población, el 27% (n=19) correspondió a no sobrevivientes, frente al 12,9% (n=4) de sobrevivientes. Así mismo, para la clasificación de 2 puntos, del total de la población que correspondió a 40% (n=42), el 41,4% (n=29) de estos, se correspondió con el grupo de no sobrevivientes, frente al 35% (n=11) de sobrevivientes. En contraparte, un puntaje menor de clasificación qSOFA como lo es 0, se asoció con 16% (n=5) de supervivencia frente a un 1,4% (n=1) de los no sobrevivientes, lo cual relaciona a

puntajes más bajos de qSOFA de 0 y 1 a mayor relación con supervivencia. Todo lo anterior con una  $p$  0.018, (tabla 5).

**Tabla 5.** Indicadores de q-SOFA y SIRS según supervivencia en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre Julio 2020 y Febrero 2021.

Característica	Todos (n=105)	Sobrevivientes (n=31)	No sobrevivientes (n=70)	p
q-SOFA $\bar{x} \pm DE$	1,78 $\pm$ 0,86	1,45 $\pm$ 0,93	1,94 $\pm$ 0,80	0.008
Clasificación q-SOFA n (%)				
0	6 (5,7%)	5 (16,1%)	1 (1,4%)	
1	34 (32,4%)	11 (35,5%)	21 (30,0%)	
2	42 (40,0%)	11 (35,5%)	29 (41,4%)	0.018
3	23 (21,9%)	4 (12,9%)	19 (27,1%)	
SIRS $\bar{x} \pm DE$	2,75 $\pm$ 1,09	2,58 $\pm$ 1,21	2,81 $\pm$ 1,01	0.332
SIRS n (%)				
Si	95 (90,5%)	26 (83,9%)	65 (92,9%)	0.163
No	10 (9,5%)	5 (16,1%)	5 (7,1%)	

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria qSOFA: quick Sequential related Organ Failure Assessment, DE: desviación estándar

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

Utilizando la prueba de Anova, se describe la variación de los predictores de mortalidad según el tiempo de toma de la muestra. Para la escala de SOFA, se resalta una significancia estadística para relación con mortalidad, en las mediciones a las 24 y 72 horas con un promedio de puntaje aproximado de 6. De forma similar, el lactato medido a las 72 horas con un promedio de 3,59, mostró significancia estadística para mortalidad. Finalmente, y de igual forma, para los valores de PCR correspondientes a 19 ng/dl medidos a las 72 horas respectivamente. Se evidenció

que los cambios más importantes y de significancia estadística sucedían en el tiempo cero, es decir, al momento del diagnóstico, y a las 72 horas del seguimiento. No hubo significancia en las pruebas realizadas entre tiempos de 24 y 48 horas (tabla 6).

**Tabla 6.** Variación de los predictores de mortalidad según tiempo de toma de la muestra en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021

	T0	T12	T24	T48	T72
SOFA ( $\bar{x} \pm DE$ )	5,91 $\pm$ 4,55 <sup>a</sup>	-	6,89 $\pm$ 4,94 <sup>b</sup>	5,61 $\pm$ 3,89 <sup>ab</sup>	6,41 $\pm$ 4,17 <sup>b</sup>
Lactato ( $\bar{x} \pm DE$ )	2,61 $\pm$ 1,55 <sup>b</sup>	0,80 $\pm$ 1,63 <sup>a</sup>	2,04 $\pm$ 2,12 <sup>b</sup>	-	3,59 $\pm$ 2,11 <sup>c</sup>
PCR ( $\bar{x} \pm DE$ )	12,30 $\pm$ 12,77 <sup>a</sup>	-	10,90 $\pm$ 11,65 <sup>a</sup>	18,61 $\pm$ 11,99 <sup>b</sup>	19,00 $\pm$ 11,75 <sup>b</sup>

Letras distintas en una fila indica diferencias estadísticas ( $p < 0,05$ ).

SOFA: Sequential related Organ Failure Assessment, PCR: proteína C reactiva.

DE: desviación estándar. T0: tiempo cero. T12: tiempo a las 12 horas, T24: a las 24 horas. T72: a las 72 horas.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

Se logró asociar con mortalidad, un puntaje de 6, en la escala SOFA medido a las 48 horas para el grupo de no sobrevivientes con una  $p:0.010$  y de forma similar un puntaje de 7 en el grupo de no sobrevivientes, medido a las 72 horas, con una mayor asociación a mortalidad y con una  $p:0.013$ . Ni las mediciones seriadas del lactato, ni la PCR, tuvieron relación estadísticamente significativa con mortalidad, (tabla 7).

**Tabla 7.** Valores de los predictores de mortalidad según supervivencia, en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021

Característica	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
	(n=31)	(n=70)	
<b>SOFA <math>\square \pm DE</math></b>			
Tiempo 0	6,10 $\pm$ 5,65	5,95 $\pm$ 4,31	0.909
Tiempo 24	6,28 $\pm$ 5,35	6,86 $\pm$ 4,47	0.671
Tiempo 48	4,16 $\pm$ 3,94	6,37 $\pm$ 3,77	0.01
Tiempo 72	4,79 $\pm$ 4,31	7,16 $\pm$ 3,99	0.013
<b>Lactato <math>\square \pm DE</math></b>			
Tiempo 0	2,48 $\pm$ 1,59	2,71 $\pm$ 1,62	0.696
Tiempo 12	0,81 $\pm$ 2,13	0,81 $\pm$ 1,40	1
Tiempo 24	2,17 $\pm$ 2,19	1,91 $\pm$ 2,10	0.575
Tiempo 72	3,70 $\pm$ 1,77	3,46 $\pm$ 2,29	0.739
<b>PCR <math>\square \pm DE</math></b>			
Tiempo 0	13,30 $\pm$ 11,69	14,05 $\pm$ 13,31	0.168
Tiempo 24	8,23 $\pm$ 13,10	12,43 $\pm$ 11,26	0.383
Tiempo 48	20,79 $\pm$ 14,06	16,56 $\pm$ 9,46	0.343
Tiempo 72	19,06 $\pm$ 15,47	18,98 $\pm$ 9,86	0.989

SOFA: Sequential related Organ Failure Assessment, PCR: proteína C reactiva.  
DE: desviación estándar.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

## Predictores de mortalidad en sepsis

Se realizó un análisis de regresión logística, utilizando el método por pasos hacia adelante (método de Wald), el cual elimina del modelo los términos no significativos, dejando sólo los significativos. Se tomó a la mortalidad como la variable dependiente, mientras que las variables predictoras fueron los valores de q-SOFA, SOFA, lactato, PCR y SIRS, corregidos por la edad, uso de ventilación mecánica, origen de la infección, y antibioticoterapia. El modelo final resultante (tabla 8). Para este modelo final se analizaron los casos quienes tenían todos los campos llenos para las variables consideradas.

**Tabla 8.** Razones Odds estimadas de acuerdo al modelo de regresión logística elegido, en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021

Variables	OR	IC 95%		p
		Inf.	Sup.	
<b>Q-SOFA</b>	2.16	1.08	4.33	0.03
<b>Edad</b>	1.06	1.02	1.1	0.006
<b>Ventilación mecánica</b>				
Si	6.52	1.64	25.93	0.008
No		Referencia		
<b>Inf. Respiratoria</b>				
Si	9.02	2.14	37.94	0.003
No		Referencia		
<b>Antibioticoterapia</b>				
Combinada	7.27	1.44	36.78	0.016
Monoterapia		Referencia		

qSOFA: quick Sequential related Organ Failure Assessment, IC: intervalo de confianza. OR: Odds Ratio.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

El modelo resultó significativamente confiable ( $X^2= 47,69$ ;  $p= 0,000$ ) y la prueba de Hosmer y Lameshow indicó que se ajusta adecuadamente a los datos ( $X^2= 15,89$ ;  $p= 0,045$ ). Este modelo final, explicó el 55% de la varianza de la mortalidad. El total

de la predicción correcta fue de 87,9%; el modelo pronosticó correctamente en el 69% de los que murieron y 95% de los que sobrevivieron.

De acuerdo con los resultados del modelo de regresión logística, el valor de q-SOFA presentó una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad ( $p < 0,05$ ), es decir, aquellos pacientes con sepsis que presenta valores de qSOFA elevados tienen el doble de riesgo de muerte que sus pares con valores de qSOFA bajos (OR = 2,16; IC 95% = 1,08 – 4,33). El resto de los predictores evaluados (SIRS, SOFA, lactato y PCR) no se asociaron con la mortalidad, esto confirma los resultados del análisis univariante.

La edad es otro factor importante para considerar, mientras mayor es la edad existe un 6% de más posibilidades de morir cuando se tiene sepsis (OR = 1,06; IC 95% = 1,02 – 1,10). Los valores de OR muestran que existe 6 veces más probabilidad de morir en aquellos pacientes que ameritaron el uso de ventilación mecánica, en comparación con aquellos que no fueron sometidos a este procedimiento (OR = 6,52; IC 95% = 1,64 – 25,93). De forma similar, aquellos pacientes que presentaron sepsis con infección respiratoria tuvieron 9 veces más probabilidad de morir que aquellos con otros tipos de infecciones (OR = 9,02; IC 95% = 2,14 – 37,94).

Finalmente, el tipo de terapia antibiótica también resultó significativo para el modelo, evidenciándose que la posibilidad de morir fue 7 veces mayor en aquellos que tuvieron una antibioticoterapia combinada que aquellos que mantuvieron una monoterapia (OR = 7,27; IC 95% = 1,44 – 36,78).

Debido a que el valor de q-SOFA fue el valor predictivo seleccionado por el modelo de regresión, se procedió a realizar una curva ROC (figura 3), para verificar el punto de corte, así como sensibilidad y especificidad de este indicador, como se evidencia en la figura 3. la curva ROC de los valores de q-SOFA como predictores de mortalidad en pacientes sépticos. Se determinó como punto de corte 1,5 que se aproximó al cumplimiento de 2 criterios. El área bajo la curva (ABC) fue de 0,644 (IC 95% = 1,02 – 1,10;  $p = 0,021$ ) exhibiendo una sensibilidad de 68,6% y una especificidad de 48,4%. Posteriormente, se calcularon las pruebas de evaluación



diagnóstica utilizando al 2 como punto de corte para el valor de q-SOFA. Se encontró que, para esta muestra estudiada, la sensibilidad o probabilidad de que el valor q-SOFA se encuentre en 2 o superior cuando el paciente muere fue de 69,57% (IC 95% = 57,3% – 80,1%); mientras que la probabilidad de que el Q-SOFA se encuentre por debajo de 2 cuando el paciente sobrevive, fue de 42,3% (IC 95% = 23,4% – 63,1%). Por otro lado, se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN). Se denota que la probabilidad de muerte en los pacientes cuando tiene un valor Q-SOFA de 2 o superior o VPP es de 76,2% (IC 95% = 69,0% – 82,2%). Mientras que el VPN o la probabilidad de sobrevivencia cuando el Q-SOFA es inferior a 2, fue de 34,37% (IC 95% = 22,8% – 48,2%). Al evaluar la exactitud de la prueba, se encontró que la probabilidad total de adecuada clasificación de los pacientes utilizando los valores de q-SOFA fue de 62,11% (IC 95% = 51,6% – 71,9%).

**Tabla 9.** Antibioticoterapia indicada según sobrevivencia, en pacientes con sepsis en UCI de una institución de Barranquilla entre julio 2020 y febrero 2021

	Todos		Sobrevivientes		No sobrevivientes		p
	(n=105)		(n=31)		(n=70)		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Antibioticoterapia</b>							
Monoterapia	91	88.3	7	24.1	5	7.1	0.018
Combinada	12	11.7	22	75.9	65	92.9	
<b>Antibiótico</b>							
Meropenem	23	21.9	8	25.8	13	18.5	0.409
Vancomicina	27	25.7	20	64.5	56	80	0.096
Ampicilina							
Sulbactam o Ceftriaxona	19	18.1	4	12.9	14	20	0.39
Linezolid	1	1	0	0	1	1.4	0.504
Piperacilina-Tazobactam	25	23.8	9	29	15	21.4	0.452
Cefepime	35	33.3	7	22.6	28	40	0.09
Claritromicina	48	45.7	8	25.8	39	55.7	0.005
<b>Antifúngico</b>	8	7.6	2	6.5	6	8.6	0.716
<b>Cambio de antibiótico</b>	33	31.4	12	38.7	19	27.1	0.245

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio

## **Tipo de tratamiento antimicrobiano en sepsis**

La tabla 9 describe el tipo de tratamiento antimicrobiano asociado según supervivencia. Se destaca, el uso de antibioticoterapia combinada con una asociación en un 92% a mortalidad y una p estadísticamente significativa; de forma similar la monoterapia se asoció a un 7% de no supervivencia con una p de significancia estadística. Por otra parte, se puede resaltar dentro del grupo de antimicrobianos utilizados, a la Claritromicina, con 55% de relación a mortalidad, y una p correspondiente a 0,005. Los demás antimicrobianos y antifúngicos utilizados, no presentaron relación estadísticamente significativa con mortalidad, así como la necesidad de cambio de antibiótico.

## **DISCUSIÓN.**

Teniendo en cuenta la alta carga de morbimortalidad asociada con la sepsis, la ausencia de un Gold standard para su diagnóstico y los esfuerzos realizados por diversas sociedades científicas para determinar una herramienta que ayude a estandarizar grupos de riesgo y permita predecir mortalidad con el fin de lograr intervenciones terapéuticas tempranas y favorecer supervivencia; se hace necesario la evaluación de tales herramientas en nuestra región, dado la alta variabilidad de rendimiento descrita entre diversas poblaciones y principalmente en países de medianos ingresos.

En consonancia con lo anterior, en este estudio, en relación a la predicción de mortalidad, la escala de qSOFA presentó una mejor área bajo la curva respecto a las demás variables clínicas evaluadas, como por ejemplo SIRS, resultados congruentes con los antecedentes internacionales, como el estudio de Goulden y colaboradores(45), en el Reino Unido, donde documentan un área bajo la curva similar, así como una mejor especificidad comparada con el SIRS, demostrado de forma similar en el estudio de Lembke y colaboradores(14).

El grupo de pacientes se encontraban en la sexta década de la vida, con predominio del sexo masculino, y de sepsis adquirida en comunidad, hallazgos que van en consonancia con los resultados del estudio sobre perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS) (11) y con las conclusiones de Machado y colaboradores (15). En cuanto a las comorbilidades descritas con el índice de Charlson se encontró una población bastante enferma con múltiples comorbilidades con un promedio de  $3,4 \pm 3$ , equiparable a lo informado por Paoli y colaboradores (16).

La principal fuente de la infección fue el tracto respiratorio, conforme con lo descrito por el documento ASIS 2019 (9), como lo comenta este mismo documento, las enfermedades respiratorias de origen infeccioso suelen relacionarse con la ocurrencia en algunos meses del año, ya que en épocas de lluvia y por cambios abruptos de la temperatura, como sucede en la ciudad de Barranquilla, se presenta un incremento de estas infecciones. Además, por lo evaluado en el estudio por Molina FJ y colaboradores (17), en 10 unidades de cuidado intensivo de Colombia.

Se describió una mayoría de gérmenes Gram negativos, resultado que se compara con lo reportado Bertullo y colaboradores (18), y lo descrito por Pertuz y colaboradores (19), donde concluyen que la mayoría de los casos de sepsis y shock séptico son por este tipo de gérmenes. De igual forma Bouza y colaboradores (20), describen en su estudio un ligero predominio de las bacterias Gram negativas frente a los otros microorganismos. Por otra parte, cabe resaltar, que, en nuestro estudio, la muestra fue poca para establecer una conclusión con validez estadística al respecto.

La mortalidad de la muestra se ubicó en 69%, la cual es mayor que en el estudio realizado por López y colaboradores (10), y lo reportado por Fleischmann C, y colaboradores (21); este aumento de la mortalidad puede corresponder a una gravedad mayor al ingreso del paciente a UCI y la gran carga de comorbilidad

descrita en el estudio, siendo esto último, un desafío para el tratamiento y sin duda comprometer los desenlaces, por la carga previa de enfermedad.

En cuanto a lo descrito para el puntaje SOFA se encontraron que los niveles elevados de este puntaje no tuvieron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, lo que difiere de lo reportado por Raith EP y colaboradores (7), en un análisis de cohorte retrospectivo en Australia y Nueva Zelanda, donde encontraron que el aumento de 2 puntos en el puntaje SOFA demostró una relación significativamente mayor con la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la población de este estudio tenía puntajes muy elevados de daño orgánico desde su ingreso, además, que la muestra pudo no ser suficiente para establecer una adecuada comparación.

En cuanto a los niveles de lactato, estos no se relacionaron con la mortalidad, lo que difiere de lo reportado por Azkárate I. y colaboradores (12) en un estudio epidemiológico y de factores pronósticos en un Hospital Universitario en España; sin embargo, consideramos que este hallazgo puede deberse a diferentes factores, entre los cuales destaca la no disponibilidad de las mediciones seriadas en la totalidad de la muestra y por otra parte la falta de puntualidad a la hora de la toma de muestras, lo cual se evidenció en la muestra del tiempo cero, la cual no siempre fue tomada en la primera hora de diagnóstico de sepsis y lo que puede alterar dichos resultados. No obstante, otro aspecto que puede interferir es la carga previa de enfermedad incluyendo una cantidad considerable de pacientes con enfermedad renal crónica que pueden evidenciar valores elevados de lactato no directamente relacionados a infección. Es de resaltar en un estudio publicado por Bakker J, y colaboradores (22), que reporta que un aumento de lactato siempre debe ser una advertencia para el personal médico, requiriendo atención inmediata, ya que se ha descrito que los aumentos de niveles de lactato se asocian a una rápida disminución de la supervivencia, por lo tanto, a pesar de que en este estudio el lactato no mostro una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, no debe tomarse apresuradamente la asociación no significativa, y obliga a los profesionales de la

salud a realizar estudios prospectivos que establezcan esta relación de lactato en nuestra población.

En cuanto de PCR no se encontró relación con la mortalidad, lo que va en consonancia con lo reportado en un estudio realizado por Suberviola y colaboradores (23), y lo que difiere de lo reportado por Lobo y colaboradores (24) observaron que la PCR elevada se asoció con disfunción orgánica, duración de la estadía en la UCI y mortalidad, lo que evidencia una discrepancia en los resultados en diferentes cohortes.

La puntuación del qSOFA se relacionó con mortalidad, que va en paralelo con los hallazgos Whang HE y colaboradores (25), Freund Y y colaboradores (13), y Rudd K y colaboradores (26), que evidenciaron que los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con sospecha de infección, el uso de qSOFA resultó en una mayor precisión pronóstica para la mortalidad hospitalaria que el SIRS o la sepsis grave.

Sobre el uso del manejo antimicrobiano en monoterapia o terapia combinada en este estudio se encontró que la terapia combinado se relacionó con mayor mortalidad (OR= 7,27 IC: 1,44-36,78 p:0,016), diferente con la revisión sistemática realizada en 2016 por Sjövall F,y colaboradores (27) describen que la terapia combinada vs la monoterapia en pacientes adultos con sepsis grave no demostró diferencias en la mortalidad u otros resultados importantes, lo cual también se describió en el metaanálisis de Safdar (28) y colaboradores y va en consonancia con la revisión sistemática realizada por Paul y colaboradores (29), en la cual concluyen que en los pacientes con sepsis, la terapia combinada betalactámico/aminoglucósido no proporciona alguna ventaja en cuanto a desenlaces de mortalidad.

En un estudio realizado en Tailandia por Khwannimit B y colaboradores (30), realizó una comparación del rendimiento de qSOFA, SOFA y SIRS para predecir la mortalidad y la insuficiencia orgánica en pacientes con sepsis en la UCI, incluyeron un total de 2350 pacientes con una mortalidad de 44.5%, menor que la encontrada en este estudio. Contrario a lo encontrado en este estudio la puntuación SOFA

presento la mejor discriminación con área bajo la curva mayor que con qSOFA y SIRS. Y además este puntaje tuvo mejor rendimiento para predecir la mortalidad, sin embargo, el qSOFA mostró una mejor discriminación para la mortalidad hospitalaria que el SIRS, como se demostró también en este estudio

### **Limitaciones:**

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra debido al tiempo de pandemia que vivimos en la época de recolección de datos, además de la dificultad de seguimiento de la totalidad de casos, lo que redujo aún más la muestra. Además, la falta de disponibilidad de la realización de procalcitonina de una manera continua lo que no permitió realizar el análisis con esta variable.

### **Conclusión**

En este trabajo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la escala qSOFA y mortalidad; siendo ésta calculada antes del ingreso a la UCI, el mejor predictor de mortalidad comparado con SIRS, SOFA, PCR y Lactato. Presentando un aumento del doble de riesgo cuando qSOFA es igual o mayor de 2 puntos, con una sensibilidad de 68,6% y especificidad de 48,4%, VPP de 76% y VPN de 34,37%

### **Recomendaciones:**

Consideramos de gran importancia realizar un estudio con mayor muestra para establecer la epidemiología de la sepsis y describir predictores de mortalidad que podrían ayudar a los funcionarios de salud a establecer pautas de manejo. sería de gran importancia realizar estudios de perfiles clínicos y genéticos en nuestra población, y evaluar metas establecidas por las guías internacionales de sepsis para establecer cumplimientos y realizar protocolos guiados por metas.

## **Declaración de conflicto de intereses.**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Labib A. Sepsis Care Pathway 2019. *Qatar Med J.* 2019 Nov 7;2019(2):4. doi: 10.5339/qmj.2019.qccc.4.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990 – 2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10219):200–11.
3. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. *Crit Care.* 2018 Sep 23;22(1):232. doi: 10.1186/s13054-018-2157-z.
4. Levy, M, Evans, L.E, Rhodes, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018: 44, 925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
7. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, Maclsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the

- Intensive Care Unit. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):290-300. doi: 10.1001/jama.2016.20328.
8. Jiménez JA, Supino M, López JD, Ulloa C, Vargas LE, González J, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in Latin America. *Rev la Soc Esp Med Emergencias*. 2019;31(2):123—135.
  9. Secretaria Distrital de Salud Pública. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los determinantes Sociales de Salud 2018. Barranquilla: Distrito de Barranquilla; 2018 pp.62-63
  10. Lopez DC, Henao M, Arenas J, Hinestroza ED, Jaimes FA, Quiros OI, Epidemiología del shock séptico en un servicio de atención médica prehospitalaria en cinco ciudades colombianas *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(1):28-36
  11. Barrera L, Rosa GD La, Dennis R, Dueñas C, Granados M, London D, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals *Crit Care Med* 2011;39(7):1675–82
  12. Azkárate I, Choperena G, Salas E, Sebastián R, Lara G, Elósegui I, et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave / shock séptico. Seis años de evolución. *Med intensiva [Internet]*. 2015;:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.01.006>
  13. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova, Van Laer M, Claessens Y, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317(3):301–308. doi:10.1001/jama.2016.20329
  14. Lembke, K., Parashar, S., & Simpson, S. (2017). Sensitivity and Specificity of SIRS, qSOFA and Severe Sepsis for Mortality of Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Infection. *Chest*, 152(4), A401. doi:10.1016/j.chest.2017.08.427
  15. Machado, Flavia R et al. “Predictive Accuracy of the Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Score in Brazil. A Prospective Multicenter Study.” *American*



- journal of respiratory and critical care medicine* vol. 201,7 (2020): 789-798.  
doi:10.1164/rccm.201905-0917OC
16. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):1889-1897. doi: 10.1097/CCM.0000000000003342
  17. Molina, F.J; Díaz C.A; Barrera L; De la Rosa G; Dennis; Dueñas C; et al (2011). Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). , 35(2), 75–83. doi:10.1016/j.medin.2010.11.003
  18. Bertullo Mauricio, Carbone Nicolás, Brandes Martín, Silva Mario, Meiss Helena, Tejera Darwin et al . Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2016 Sep [citado 2021 Mayo 31] ; 32( 3 ): 178-189. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688)
  19. Pertuz Y, Pérez C, Pabón Y, Aspectos epidemiológicos de la sepsis en unidades de cuidados intensivos santa marta, Colombia, Duazary 2016; 13: 2
  20. Bouza, C.; López-Cuadrado, T. Epidemiology and Trends of Sepsis in Young Adults Aged 20–44 Years: A Nationwide Population-Based Study. *J. Clin. Med.* **2020**, 9, 77. <https://doi.org/10.3390/jcm9010077>
  21. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
  22. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):115-124. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.009. Epub 2019 Oct 18.
  23. Suberviola B., Castellanos-Ortega A., González-Castro A., García-Astudillo L.A., Fernández-Miret B.. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y

leucocitos en el shock séptico. *Med. Intensiva* [Internet]. 2012 Abr [citado 2021 Mayo 19] ; 36( 3 ): 177-184. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912012000300003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912012000300003&lng=es)

24. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C- reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043–2049
25. Wang HE, Jones AR, Donnelly JP. Revised National Estimates of Emergency Department Visits for Sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):1443-1449. doi: 10.1097/CCM.0000000000002538
26. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2018;319(21):2202-2211. doi:10.1001/jama.2018.6229.
27. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect*. 2017 Apr;74(4):331-344. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.013. Epub 2016 Dec 3.
28. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug;4(8):519-27. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01108-9.
29. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD003344. Published 2014 Jan 7. doi:10.1002/14651858.CD003344.pub3
30. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care*. 2018 Apr;44:156-160. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.10.023. Epub 2017 Oct 18.