

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Características clínico-microbiológicas de las lesiones cutáneas en el
paciente séptico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ana Pulido Pérez

DIRECTORES

Emilio Bouza Santiago

Patricia Muñoz García

Ricardo Suárez Fernández

Madrid 2022

©Ana Pulido Pérez, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MICROBIOLÓGICAS DE LAS LESIONES
CUTÁNEAS EN EL PACIENTE SÉPTICO**

**TESIS DOCTORAL
ANA PULIDO PÉREZ**

MADRID, 2021

Tesis Doctoral realizada bajo la dirección de D. Emilio Bouza Santiago, Dña. Patricia Muñoz García y D. Ricardo Suárez Fernández en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, para la obtención del grado de Doctor presentada por D^a Ana Pulido Pérez.

A mis padres y hermana, por dárme todo

A Fernando, a nuestra hija Guadalupe y a la que pronto estará con nosotros,
ejes de mi vida

“Cada solución da pie a una nueva pregunta”

David Hume

AGRADECIMIENTOS

A Emilio Bouza, por ser el impulsor de este trabajo, por enseñarme a hacer las cosas con un rigor impecable, por transmitir su sabiduría y por esa infinita generosidad que hace aún más grande su figura.

A Ricardo Suárez, por ser mi guía desde el comienzo en la especialidad, por darme la oportunidad de hacer la dermatología que siempre soñé y por ser un maestro y amigo.

A Patricia Muñoz, por su ayuda, colaboración y por brindarme la oportunidad de trabajar conjuntamente con el Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.

A Carlos Sánchez Carrillo, por su inestimable ayuda en el comienzo de este trabajo. Su generosidad permitió desarrollar con fluidez este estudio.

A Marta Bergón, mi gran amiga, es imposible resumir mi agradecimiento en una frase. Una parte importante de mi carrera profesional lleva tu sello, espero poder compensarte a lo largo de nuestras vidas.

A Lucía Barchino, por ser compañera, amiga y por compartir todo lo necesario para culminar nuestras deseadas tesis doctorales.

A todos los médicos residentes del servicio de dermatología con los que he tenido la oportunidad de trabajar en estos años. Juntos hacemos el camino de la dermatología hospitalaria, gracias por ser un apoyo y estímulo constante.

A Iván Adán, por su excelente disposición y eficacia en los trámites de aprobación de este estudio y en los relacionados con la producción científica derivada del mismo.

A todo el personal del servicio de dermatología, gracias por vuestra ayuda, colaboración y capacidad para que las cosas salgan lo mejor posible. Somos una familia.

A Trinidad Castilla, por sus inquietudes, por su forma extraordinaria de tratar a los pacientes, porque fuimos un equipo del que aprendí enormemente. Su trabajo es un ejemplo que excede el plano puramente médico.

Al Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Mi casa, punto de partida y estructura sobre la que me formé como médico. A todos sus pacientes, fuente incesante de nuestro conocimiento.

A Fernando Carretero, mi socio en la vida, compartimos vivencias, dudas, inseguridades y alegrías. Nadie como tú comprende esta profesión.

ABREVIATURAS

SRIS: síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica

PIRO: *Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction*

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

qSOFA: *quick sequential (sepsis-related) organ failure assesment*

CDC: Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta

UCIs: Unidades de Cuidados Intensivos

MF/SS: micosis fungoide/síndrome de Sézary

PV: pénfigo vulgar

PA: penfigoide ampolloso

EBH: epidermólisis bullosa hereditaria

IPPB: infecciones de la piel y los tejidos blandos

SARM-CO: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina de adquisición comunitaria

PF: púrpura fulminans

SSTE: síndrome del shock tóxico estafilocócico

CCNM: cáncer cutáneo no melanoma

DE: desviación estándar

IRC: insuficiencia renal crónica

TOS: trasplante de órgano sólido

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

EEPPB: eritema/edema de piel y tejidos blandos

GSP: gangrena simétrica periférica

EI: endocarditis infecciosa

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios del “síndrome séptico”:

Tabla 2: Puntuación SOFA (evaluación del fallo orgánico relacionado con la sepsis)

Tabla 3: Factores de riesgo para el desarrollo de infección y sepsis

Tabla 4: Complicaciones sistémicas en la enfermedad invasiva por *Staphylococcus aureus* en pacientes con dermatitis atópica

Tabla 5: Dermopatías crónicas asociadas a un mayor riesgo de sepsis y/o bacteriemia

Tabla 6: Clasificación de las manifestaciones cutáneas en el paciente séptico

Tabla 7: Características clínico-patológicas de los distintos tipos de vasculopatía séptica

Tabla 8: Características clínicas de los pacientes con lesiones cutáneas frente a los que no presentaban compromiso de la piel

Tabla 9: Tipo de infecciones primarias de la piel y los tejidos blandos en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos

Tabla 10: Evolución de los pacientes con afectación cutánea frente a los que no presentaron lesiones en la piel

Tabla 11: Características clínicas de los pacientes con lesiones cutáneas secundarias frente a los que no las desarrollaron

Tabla 12: Manifestaciones cutáneas secundarias desarrolladas durante la sepsis

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Identificación de los casos de sepsis y shock séptico según los criterios Sepsis-3

Figura 2: Relación entre las tasas de mortalidad en UCIs y la frecuencia de sepsis en países europeos

Figura 3: Frecuencia de sepsis y muertes relacionadas con sepsis en los hospitales públicos españoles desde el año 2000-2013

Figura 4: Síndrome de Stevens-Johnson/NET (sepsis por *Staphylococcus aureus*)

Figura 5: Coste medio por paciente séptico y coste medio nacional total en hospitales públicos españoles (evolución temporal años 2000-2013)

Figura 6: Coste medio por paciente séptico ajustado a la edad y gasto medio total ajustado a la edad (años 2000-2004, 2005-2009, 2010-2013)

Figura 7: Ántrax estafilocócico

Figura 8: Absceso y celulitis perilesional producido por SARM-CO

Figura 9: Fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes*

Figura 10: Nódulo de Osler en el pulpejo del primer dedo del pie en un caso de endocarditis por *Staphylococcus aureus*

Figura 11: Aspecto clínico característico del ectima gangrenoso (sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*)

Figura 12: Púrpura estrellada en un caso de sepsis meningocócica

Figura 13: Máculas purpúricas en un caso de meningocemia crónica

Figura 14: Púrpura acral en un caso de sepsis por *Streptococcus pneumoniae* complicada con CID

Figura 15: Celulitis por contigüidad (artritis séptica subyacente y sepsis por *Staphylococcus aureus*)

Figura 16: Distribución de los ingresos por servicio clínico en el momento de la extracción de los hemocultivos

Figura 17: Tipos de TOS en la población de estudio

Figura 18: Distribución de los fármacos empleados en los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor

Figura 19: Origen de la sepsis en la población de estudio

Figura 20: Distribución general de las lesiones cutáneas secundarias en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos

Figura 21: Microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes con compromiso cutáneo frente a los que no lo presentaron

Figura 22: Aislamiento en los hemocultivos de los pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas en el transcurso de la sepsis (secundarias) frente a los que no lo hicieron

Figura 23: A: púrpura retiforme de distribución no acral. B: petequias acrales y equimosis

Figura 24: Características de las lesiones purpúricas documentadas en el transcurso de la sepsis

Figura 25: Eritema/edema de piel y tejidos blandos: A: Sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. B: Sepsis por *Staphylococcus aureus* (artritis séptica subyacente)

Figura 26: Necrosis distal en un caso de sepsis por *Staphylococcus aureus*

Figura 27: Restos hemorrágicos en la mucosa yugal (sepsis por *Streptococcus* sp)

Figura 28: Ectima gangrenoso (sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*)

Figura 29: % de participación en la encuesta por comunidades autónomas

Figura 30: Microorganismos habitualmente identificados en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos y lesiones cutáneas valorados por dermatólogos

Figura 31: Influencia pronóstica de las lesiones cutáneas en la sepsis a juicio del dermatólogo

Índice

1. RESUMEN	4
1.1. RESUMEN EN ESPAÑOL.....	4
1.2. RESUMEN EN INGLÉS/SUMMARY.....	9
2. INTRODUCCIÓN	14
2.1. RECUERDO HISTÓRICO.....	15
2.2. DEFINICIONES Y CONCEPTO ACTUAL.....	17
2.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	22
2.3.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.....	22
2.3.2. FACTORES DE RIESGO.....	26
2.3.3. COSTES.....	31
2.3.4. INICIATIVAS PARA COMBATIR A LA SEPSIS.....	33
2.4. ETIOLOGÍA.....	35
2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	36
2.5.1. MANIFESTACIONES GENERALES.....	36
2.5.2. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.....	36
2.5.2.1. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS PRIMARIAS.....	38
2.5.2.2. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS.....	45
3. CARENCIAS DE LA LITERATURA	58
4. OBJETIVOS	61
5. MATERIAL Y MÉTODOS	62
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	62
5.2. CENTRO DEL ESTUDIO.....	62
5.3. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	63
5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	63
5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	64
5.3.3. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	64
5.4. CARACTERIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS.....	65
5.5. TAMAÑO MUESTRAL.....	66
5.6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.....	66
5.6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....	66

5.6.2.	DATOS CLÍNICOS	67
5.6.3.	DATOS MICROBIOLÓGICOS	67
5.6.4.	DATOS DERMATOLÓGICOS	67
5.6.5.	DATOS GENERALES DE SEPSIS.....	68
5.6.6.	EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA HOSPITALARIA O FALLECIMIENTO DEL PACIENTE	68
5.7.	DATOS RELATIVOS A LA PARTICIPACIÓN DE LOS DERMATÓLOGOS EN LOS SISTEMAS DE ALERTA DE SEPSIS.....	69
5.8.	DEFINICIONES.....	70
5.9.	ASPECTOS ÉTICOS Y PROTECCIÓN DE DATOS.....	74
5.9.1.	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	74
5.9.2.	PROTECCIÓN DE DATOS.....	74
5.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	74
5.11.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	75
6.	RESULTADOS	76
6.1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	76
6.2.	PERFIL CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LOS PACIENTES SÉPTICOS CON AFECTACIÓN CUTÁNEA.....	79
6.3.	COMPARACIÓN DE LOS CASOS CON AFECTACIÓN CUTÁNEA FRENTE A LOS QUE NO LA PRESENTARON	83
6.4.	EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES SÉPTICOS CON AFECTACIÓN CUTÁNEA FRENTE A LOS PACIENTES SÉPTICOS SIN LESIONES CUTÁNEAS.....	84
6.5.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES SÉPTICOS QUE DESARROLLARON LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS.....	85
6.6.	CLASIFICACIÓN DERMATOLÓGICA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS.....	88
6.7.	FACTORES DE RIESGO DE AFECTACIÓN CUTÁNEA SECUNDARIA EN PACIENTES SÉPTICOS CON HEMOCULTIVOS POSITIVOS.....	94
6.8.	EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES SÉPTICOS CON LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS FRENTE A LOS PACIENTES SÉPTICOS QUE NO LAS DESARROLLARON	95
6.9.	PARTICIPACIÓN DE LOS DERMATÓLOGOS EN LA VALORACIÓN DEL PACIENTE SÉPTICO	95
7.	DISCUSIÓN	100
7.1.	PREVALENCIA DE LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA SEPSIS	100
7.2.	RELACIÓN ENTRE LA ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS Y LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	102

7.3.	PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES SÉPTICOS QUE PRESENTARON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.....	104
7.4.	CARACTERIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN DERMATOLÓGICA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS DESARROLLADAS DURANTE LA SEPSIS	105
7.5.	IMPACTO DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA EN EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE SÉPTICO	109
7.6.	PARTICIPACIÓN ACTUAL DE LOS DERMATÓLOGOS EN LOS CIRCUITOS DE ALERTA DE SEPSIS	112
8.	CONCLUSIONES.....	114
9.	PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....	116
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	118
	ANEXO I.....	131
	ANEXO II.....	144
	ANEXO III.....	160
	ANEXO IV.....	173
	ANEXO V.....	174

1. RESUMEN

1.1. Resumen en español

Introducción:

La sepsis constituye una de las primeras causas de mortalidad en el mundo. El principal reto es su diagnóstico precoz. Aunque clínicamente la sepsis exhibe una amplia variedad de signos, las manifestaciones cutáneas han sido pobremente documentadas en la literatura. En dermatología la sepsis impacta en varios aspectos: por un lado, como tejido potencialmente afectado en el transcurso de las consecuencias inflamatorias y/o hemodinámicas de la sepsis y, por otro, al considerarse un órgano capaz de albergar el foco infeccioso inicial o sufrir la extensión metastásica de la infección desde otros órganos. A pesar de ello, en la literatura actual no existe información detallada y actualizada sobre la verdadera prevalencia de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con diagnóstico de sepsis, más allá de series de casos o descripciones aisladas de cuadros clínicos o microorganismos concretos. Esta carencia dificulta la interpretación de los hallazgos comúnmente observables en la práctica clínica diaria e impide definir el impacto del compromiso cutáneo en la evaluación pronóstica del paciente séptico.

Objetivos:

- Conocer desde un punto de vista cuantitativo el porcentaje de pacientes sépticos con participación cutánea
- Caracterizar el tipo de manifestaciones en la piel que presenta el paciente séptico, como causa de la sepsis (primarias) o consecuencia de la misma (secundarias)

- Describir y cuantificar los principales agentes etiológicos relacionados con las manifestaciones cutáneas en una cohorte no seleccionada de pacientes sépticos
- Valorar el potencial impacto que confiere la presencia de lesiones cutáneas en el pronóstico de la sepsis
- Determinar la implicación actual de los dermatólogos en los sistemas de alerta de sepsis

Material y métodos:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyó una selección aleatoria de los pacientes con hemocultivos positivos diagnosticados por el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde enero hasta diciembre del año 2019. Durante el período de estudio se recogieron las variables demográficas, clínicas y microbiológicas, así como los hallazgos exploratorios correspondientes a cada caso. La información de cada paciente se obtuvo del sistema informático de la historia clínica electrónica del hospital (HCIS) y del registro de imágenes del Servicio de Dermatología, en los casos en los que éstas se encontraban disponibles. Los datos obtenidos se incluyeron en los cuestionarios correspondientes a cada paciente. Se establecieron dos grupos de estudio: **Grupo A:** pacientes con hemocultivos positivos en los que se describen lesiones cutáneas como causa o consecuencia de la sepsis. **Grupo B:** pacientes con hemocultivos positivos en los que no se documentan lesiones de piel o partes blandas. Las lesiones cutáneas y de partes blandas se clasificaron según su origen: primarias (consideradas la causa de la sepsis) y secundarias (desarrolladas durante el curso de la sepsis). Se excluyeron del análisis estadístico las lesiones desarrolladas durante la estancia hospitalaria pero que no estaban

directamente relacionadas con la sepsis, o cuya relación no podía establecerse sin descartar otras entidades.

De forma adicional, se realizó una encuesta *online* dirigida a dermatólogos con actividad profesional en el ámbito hospitalario de centros españoles. En ella se incluyeron preguntas sobre el tiempo dedicado a la asistencia de pacientes hospitalizados, la proporción de pacientes sépticos graves atendidos cada mes o su percepción sobre el valor de la exploración dermatológica en estos casos, entre otras cuestiones.

Resultados:

Se realizó un muestreo aleatorio con la inclusión en el estudio de 320 episodios de sepsis en 265 pacientes. Se documentaron lesiones cutáneas en 83 episodios de sepsis con hemocultivos positivos (25.9%) en 69 pacientes. En 38 episodios (11.9%) las lesiones cutáneas fueron la causa de la misma, mientras que en 57 se desarrollaron lesiones en la piel de forma secundaria (17.8%). Globalmente, la presencia de lesiones cutáneas se asoció con mayor frecuencia al aislamiento de *Staphylococcus aureus* ($p=0,0001$), estafilococos coagulasa negativos ($p=0,036$) y *Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia* ($p=0,005$) en los hemocultivos. La estancia media hospitalaria (37.58 días Vs 27.82 días, $p=0.023$) y la mortalidad relacionada con la sepsis (18.1% Vs 11.0%, $p=0.024$) fueron superiores en los pacientes con lesiones en la piel frente a los que no las presentaron. Las lesiones cutáneas secundarias fueron agrupadas en 5 patrones clínicos básicos: púrpura, eritema/edema de piel y tejidos blandos (EEPPB), exantemas maculopapulares, úlceras/necrosis y lesiones en la mucosa oral. La púrpura (petequias/equimosis) representó el hallazgo cutáneo más frecuente en los pacientes sépticos (35.5%), con una distribución no acral en más de un tercio de los casos (38.5%). El eritema/edema de piel y partes blandas (25.8%) y los exantemas maculopapulares (11.3%) fueron los dos patrones clínicos más

frecuentes tras la púrpura. El desarrollo de lesiones cutáneas secundarias se produjo con mayor frecuencia en las sepsis de origen respiratorio ($p=0,027$) y de la piel y los tejidos blandos ($p=0,018$), así como en las sepsis producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* de cualquier origen.

Con respecto a la participación de los dermatólogos en los sistemas de alerta de sepsis, la encuesta fue realizada por 82 dermatólogos y médicos residentes de dermatología con actividad profesional habitual en el ámbito hospitalario de 31 centros españoles. El 58.8% de los encuestados atendía ocasionalmente a pacientes hospitalizados, mientras que el 8.8% lo hacía de forma regular, empleando un 30-50% de su actividad normal. Menos del 10% se dedicaba de forma mayoritaria a esta actividad (5%). La mayor parte de los dermatólogos (80%) afirmaba atender a un bajo porcentaje de pacientes sépticos o con infecciones invasivas graves cada mes (menos de un 10% de los pacientes hospitalizados con interconsulta a dermatología). Únicamente un 1.2% de los encuestados valoraba a más de un 30% de pacientes con patología infecciosa grave del total de interconsultas hospitalarias cada mes. Entre los motivos por los que otros profesionales médicos remitían interconsultas a dermatología en pacientes sépticos, la valoración de posibles puertas de entrada a través de la piel en los casos de sepsis de origen desconocido, fue la respuesta más frecuente en el 53.2% de los encuestados. El 32.9% afirmaba que, habitualmente, el motivo de la interconsulta no estaba relacionado con la sepsis. Con respecto a la etiología, el 54% relacionaba a los estafilococos y a los bacilos gram-negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia*) con la presencia de lesiones cutáneas (39.5% y 14.5% respectivamente). Para un 79.7% la presencia de lesiones cutáneas, tanto primarias como secundarias, influye de alguna forma en el pronóstico del paciente séptico. Al evaluar la potencial aportación del dermatólogo en el estudio del paciente séptico, la mayor parte de

los encuestados (82.3%) consideró útil la contribución de esta especialidad en el estudio global de la sepsis.

Conclusiones:

La presencia de lesiones cutáneas (primarias y/o secundarias) representa un factor desfavorable en la evolución de los pacientes sépticos con hemocultivos positivos. Las lesiones cutáneas secundarias pueden clasificarse en 5 patrones clínicos básicos que permiten una identificación sencilla para médicos no dermatólogos, donde la púrpura representa el signo clínico más frecuente. La exploración exhaustiva de la superficie cutánea debe incluirse en la evaluación rutinaria de los pacientes sépticos, tengan o no filiado el origen de la misma.

En el momento actual, la participación de los dermatólogos en la sepsis es escasa y se limita a valorar cuadros cutáneos no relacionados con la misma o a la detección de posibles puertas de entrada en las sepsis de origen no conocido. A pesar del bajo porcentaje de profesionales implicados en la actividad hospitalaria habitual, la percepción global de los dermatólogos sobre el impacto de las lesiones cutáneas y su potencial contribución en los sistemas de alerta de sepsis se aproxima a los datos obtenidos en este estudio. Estos aspectos podrían considerarse en la organización de la actividad habitual de estos especialistas y evitar su alejamiento progresivo del ámbito hospitalario.

1.2. Resumen en inglés/summary

Introduction:

Sepsis is one of the leading causes of mortality in the world. The main challenge is its early diagnosis. Although clinically sepsis exhibits a wide variety of signs, cutaneous manifestations have been poorly documented in the literature. In dermatology, sepsis has an impact on several aspects: firstly, as a potentially affected tissue in the course of the inflammatory and/or hemodynamic consequences of sepsis and, secondly, as an organ capable of harboring the initial infectious focus or suffering the metastatic spread of the infection from other organs. Despite this, the current literature lacks detailed and updated information on the true prevalence of cutaneous manifestations in patients diagnosed with sepsis, beyond case series or isolated descriptions of clinical pictures or specific microorganisms. This scarcity of information makes it difficult to interpret the findings commonly observed in daily clinical practice and prevents us from defining the impact of cutaneous involvement in the prognostic evaluation of the septic patient.

Objectives:

- To know from a quantitative point of view the percentage of septic patients with skin involvement.
- To characterize the type of skin manifestations presented by the septic patient, as a cause of sepsis (primary) or a consequence of it (secondary).
- Describe and quantify the main etiologic agents related to skin manifestations in the septic patient.
- To assess the potential impact conferred by the presence of skin lesions on the prognosis of sepsis.

- To determine the current involvement of dermatologists in sepsis alert systems.

Materials and methods:

This is a retrospective, single-center, observational study that included a random selection of patients with bloodstream infections (BSI) diagnosed by the Microbiology and Infectious Diseases Service of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón from January to December 2019. During the study period, demographic, clinical and microbiological variables were collected, as well as the exploratory findings corresponding to each case. The information for each patient was obtained from the hospital's electronic medical record computer system (HCIS) and from the Dermatology Department's image registry, in cases where these were available. The data obtained were included in the questionnaires corresponding to each patient. Two study groups were established: Group A: patients with BSI in which skin lesions were described as the cause or consequence of sepsis. Group B: patients with BSI in whom no skin or soft tissue (SST) lesions were documented. SST lesions were classified according to their origin: primary (considered the cause of sepsis) and secondary (developed during the course of sepsis). Lesions that developed during the hospital stay but were not directly related to sepsis, or whose relationship could not be established without ruling out other entities, were excluded from the statistical analysis.

In addition, an online survey was conducted among dermatologists working in hospitals in Spain. The survey included questions on the time spent attending hospitalized patients, the proportion of severe septic patients seen monthly, and their perception of the value of dermatologic examination in these cases, among other issues.

Results:

Random sampling was performed with inclusion in the study of 320 episodes of sepsis in 265 patients. SST lesions were documented in 83 episodes of sepsis with BSI (25.9%) in 69 patients. In 38 episodes (11.9%) SST lesions were the cause of sepsis, while in 57 episodes, SST lesions developed secondarily (17.8%). Overall, the presence of SST lesions was more frequently associated with the detection of *Staphylococcus aureus* ($p=0.0001$), coagulase-negative staphylococci ($p=0.036$) and *Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia* ($p=0.005$) in blood cultures. Mean hospital stay (37.58 days Vs 27.82 days, $p=0.023$) and sepsis-related mortality (18.1% Vs 11.0%, $p=0.024$) were higher in patients with SST lesions vs. those without. Secondary skin lesions were grouped into 5 basic clinical patterns: purpura, skin and soft tissue erythema/edema (SSTEE), maculopapular rashes, ulcers/necrosis and oral mucosal lesions. Purpura (petechiae/ecchymosis) represented the most frequent cutaneous finding in septic patients (35.5%), with a non-acral distribution in more than one third of cases (38.5%). SSTEE (25.8%) and maculopapular rashes (11.3%) were the two most frequent clinical patterns after purpura. The development of secondary SST lesions occurred more frequently in sepsis of respiratory ($p=0.027$) and skin and soft tissue ($p=0.018$) origin, as well as in sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomas maltophilia* of any origin.

Regarding the participation of dermatologists in sepsis alert programs, the survey was carried out by 82 dermatologists and resident dermatology physicians with regular professional activity in the hospital setting of 31 Spanish centers. Of the participants, 58.8% occasionally attended hospitalized patients, while 8.8% did so on a regular basis, spending 30-50% of their normal activity. Less than 10% were mostly engaged in this activity (5%). The majority of dermatologists (80%) reported seeing a low percentage of septic patients or patients with severe invasive infections each month (less than 10% of

hospitalized patients with a dermatology consultation). Only 1.2% of the respondents evaluated more than 30% of patients with severe infectious pathology out of the total number of hospital referrals each month. Among the reasons why other medical professionals referred septic patients to dermatology for consultation, the assessment of possible entry portals through the skin in cases of sepsis of unknown origin was the most frequent response of 53.2% of the respondents. Thirty-two-point nine percent stated that the reason for consultation was not usually related to sepsis. Regarding etiology, 54% related staphylococci and non-fermentative gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia*) to the presence of skin lesions (39.5% and 14.5% respectively). For 79.7% the presence of skin lesions, both primary and secondary, influences in some way the prognosis of the septic patient. When evaluating the potential contribution of the dermatologist in the study of the septic patient, most of the respondents (82.3%) considered the contribution of this specialty to be useful.

Conclusions:

The presence of SST lesions (primary and/or secondary) represents an unfavorable factor in the evolution of septic patients with BSI. Secondary SST lesions can be classified into 5 basic clinical patterns that allow easy identification by non-dermatologists, where purpura represents the most frequent clinical sign. Thorough examination of the skin surface should be included in the routine evaluation of septic patients, whether or not the origin of the sepsis is known. At present, the involvement of dermatologists in sepsis is scarce and is limited to the assessment of unrelated skin conditions or the detection of possible entry portals in sepsis of unknown origin. Despite the low percentage of professionals involved in routine hospital activity, the overall perception of dermatologists on the impact of skin lesions and their potential contribution in sepsis alert systems

is close to the data obtained in this study. These aspects could be considered in the usual daily activity of these specialists and avoid their progressive withdrawal from the hospital setting.

2. INTRODUCCIÓN

La sepsis representa un cuadro de alta mortalidad que constituye la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. Para la Organización Mundial de la Salud constituye un auténtico problema de salud global, que afecta a más de 40 millones de personas cada año(1, 2).

En el momento actual, el principal reto en el abordaje de la sepsis es su diagnóstico precoz, con el fin de disminuir su mortalidad, morbilidad y las secuelas derivadas de la disfunción orgánica que caracteriza a esta enfermedad(3). Sin embargo, a pesar de las cifras alarmantes, el conocimiento por parte de la sociedad y de los profesionales sanitarios sobre la sepsis es escaso. En el ámbito médico, la concienciación sobre su magnitud e impacto clínico real varía enormemente dependiendo del servicio clínico implicado(4, 5). Así, en las unidades de alta dependencia y de cuidados intensivos existe un alto nivel de conocimiento, mientras que en el resto de áreas hospitalarias la sepsis continúa resultando la gran desconocida, incluso, en aquellas especialidades donde la afectación de sus correspondientes órganos o sistemas resulta especialmente frecuente en el paciente séptico.

En dermatología la sepsis impacta en varios aspectos: por un lado, como tejido potencialmente afectado en el transcurso de sus consecuencias inflamatorias y/o hemodinámicas y, por otro, al considerarse un órgano capaz de albergar el foco infeccioso inicial o sufrir la extensión metastásica de la infección desde otros órganos. Adicionalmente, la piel representa un órgano accesible y sencillo para la toma de muestras en el estudio del agente infeccioso causante de sepsis, capaz de aportar información rápida, segura y, generalmente, de menor coste económico que otros procedimientos invasivos.

A pesar de ello, en la literatura actual no existe información detallada y actualizada sobre la verdadera prevalencia de las manifestaciones cutáneas en los pacientes con diagnóstico de sepsis, más allá de series de casos o

descripciones aisladas de cuadros clínicos o microorganismos concretos(6-8), que permitan extrapolar resultados y definir el papel del dermatólogo en los sistemas de alerta de sepsis.

2.1. RECUERDO HISTÓRICO

El término sepsis, empleado por primera vez en un poema de Homero, proviene del griego (σήψις sépsis), que significa “putrefacción”. Los textos hipocráticos abogaban por una desregulación de los humores mientras que la autogeneración de pequeñas criaturas invisibles al ojo humano sentaba las bases del proceso infeccioso para los romanos. En 1684, con su experimento sobre la putrefacción de la carne, Francisco Redi (1626–1697) cuestionó la teoría de la generación espontánea de organismos, hasta que en el siglo XIX Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur y Robert Koch revolucionaron la práctica médica con sus teorías sobre el origen y transmisión de las enfermedades infecciosas. Todos ellos contribuyeron al estudio de la sepsis postoperatoria, principal causa de muerte durante el auge de los procedimientos quirúrgicos del siglo XIX. El propio Semmelweiss (1818-1865), padre de la higiene de manos, falleció en un hospital de dudosas condiciones higiénicas por un cuadro de sepsis de origen cutáneo, tras una laceración en el dedo de la mano(9).

Una vez establecida la teoría “germinal” de las enfermedades infecciosas o teoría microbiana de la enfermedad, el siguiente paso era diseñar o encontrar las sustancias que actuaran directamente contra estos agentes vivos. Aunque clásicamente se atribuyera a Alexander Fleming el desarrollo de los antibióticos tras el descubrimiento de la penicilina en 1929, fue Erlich (1845-1915) el primero en descubrir las propiedades de ciertos compuestos antibacterianos. En concreto, la sustancia que creó, arsfenamina, comercializada bajo el nombre de “Salvarsan” por su contenido en arsénico, se convirtió en el primer tratamiento efectivo contra la sífilis. En esta línea, en 1933 Domagk obtuvo una molécula derivada de un

colorante, el prontosil, que mostró actividad frente a estreptococos. Esta nueva sustancia necesitaba ser metabolizada en el organismo para originar su molécula activa, la sulfanilamida. Este hallazgo generó un hito en la historia de las enfermedades infecciosas con el inicio de la terapéutica antiinfecciosa moderna. Por él obtuvo el premio Nobel en el año 1939(10). Por su parte, en 1929, Alexander Fleming (1881-1955) publicó el hallazgo de que un determinado moho producía una sustancia que inhibía el crecimiento de las colonias de estafilococos en cultivo a la que denominó: penicilina. Sin embargo, se trataba de una sustancia inestable y difícil de producir en forma pura. A principios de los años 40, Ernest Boris Chain (1906-1979), Howard Walter Florey (1898-1968) y sus colaboradores desarrollaron el proceso para purificar y producir en masa la penicilina. Así, pudo emplearse como antibacteriano al final de la Segunda Guerra Mundial. Por este trabajo conjunto fueron galardonados con el Premio Nobel en el año 1945. A partir ese momento comenzó una nueva era en el manejo de la sepsis, que se tradujo en un aumento de la supervivencia y un cambio en la epidemiología de ciertas enfermedades infecciosas.

Una vez desarrollados los primeros agentes antiinfecciosos, los estudios se focalizaron en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis. Se incorporaron así nuevos trabajos sobre toxinas, citoquinas, hemostasia o parámetros hemodinámicos que contribuyeron al conocimiento de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria sistémica y de la disfunción orgánica propia de la sepsis. Sin embargo, a día de hoy, los mecanismos que determinan el daño o la probabilidad de padecer sepsis por parte de algunos individuos continúan suscitando controversia.

2.2. DEFINICIONES Y CONCEPTO ACTUAL

En el reto de definir la sepsis subyace su complejidad. La primera vez que se introdujo el término sepsis para definir su dimensión sistémica fue en el año 1876 (<https://www.merriam-webster.com/dictionary/sepsis>). Bone RC et al enunciaron en 1987 los primeros criterios de lo que denominaron “síndrome séptico”, con el fin de reclutar pacientes válidos para un ensayo clínico sobre el uso de esteroides sistémicos en las fases iniciales de la enfermedad (Tabla 1)(11).

Tabla 1: Criterios del “síndrome séptico”

Sepsis syndrome

Documented or suspected infection, in association with

- Fever ($>38.3^{\circ}\text{C}$) or hypothermia ($<35.6^{\circ}\text{C}$)
- Tachycardia (>90 beats per minute)
- Tachypnea (≥ 20 breaths per minute or mechanically ventilated)
- At least 1 manifestation of organ dysfunction
 - Altered mentation
 - Hypoxemia
 - Elevated lactate
 - Oliguria (<30 mL or 0.5 mL/kg urine output per hour)

Fuente: A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. Bone RC et al. N Engl J Med .1987(11)

Estos criterios no consiguieron satisfacer las necesidades del momento para la puesta en marcha de más ensayos clínicos. Así en el año 1991, el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* llegaron a un consenso sobre las nuevas definiciones de sepsis y fracaso orgánico, que sirvieran de base para establecer los criterios empleados en la evaluación de nuevas terapias. Según este consenso se establecieron las siguientes definiciones(12):

- Bacteriemia: presencia de bacterias viables en el torrente circulatorio, evidenciada mediante la positividad de los hemocultivos.
- Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): respuesta del organismo a una agresión grave. El agente causal puede ser infeccioso, físico, químico o traumático. El SRIS se basa en la presencia de dos o más de los siguientes parámetros clínicos: temperatura superior a 38°C o inferior a 36°, frecuencia cardíaca superior 90 latidos/minutos, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/minuto o PaCO₂ inferior a 32mm Hg, recuento leucocitario mayor de 12000 o inferior a 4000 células/microlitro o más del 10% de formas inmaduras.
- Sepsis: SRIS de origen infeccioso.
- Sepsis grave: sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Las anomalías de la perfusión pueden incluir, entre otras, acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental.
- Shock séptico: hipotensión debida a la sepsis (descenso de la tensión arterial sistólica mayor de 40mm Hg o descenso por debajo de los 90mm Hg) que no responde al tratamiento con expansores de volumen.
- Síndrome de disfunción orgánica múltiple: presencia de alteraciones de la función orgánica en un paciente gravemente enfermo que no puede mantener la homeostasis sin intervención.

Estas definiciones se revisaron en 2001, añadiéndose criterios clínicos sobre las alteraciones en la perfusión tisular. Esta revisión expandió los criterios para definir el SIRS y presentó un nuevo sistema de estratificación de la sepsis: el modelo PIRO (*Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction*), en el que el tratamiento del paciente séptico debía adecuarse a sus comorbilidades previas, al tipo y sitio de la infección, a la naturaleza y magnitud de la respuesta del huésped y a la presencia, tipo y grado de disfunción orgánica(13, 14).

El Tercer Consenso Internacional para definir la sepsis y el shock séptico comenzó en 2014, con la publicación de los artículos finales en 2016 (“*Sepsis-3*”). La *North American Society of Critical Care Medicine* y la *European Society of Intensive Care Medicine* se reunieron para formular una nueva definición de sepsis como: “disfunción orgánica potencialmente letal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”. En ella se elimina el concepto de sepsis grave y se centra en las consecuencias de la misma, es decir, la disfunción orgánica. El shock séptico se define en esta nueva clasificación como: “subtipo de sepsis donde existe una alteración circulatoria, celular y metabólica profunda asociada a un alto riesgo de mortalidad (40% de mortalidad intrahospitalaria)”. A partir de este consenso, se estableció un modelo que permitiera identificar, mediante parámetros clínicos, al subgrupo de pacientes con un mayor riesgo vital. Este modelo, denominado “*quick sequential (sepsis-related) organ failure assesment (qSOFA)*”(15), establece tres variables independientes que predicen un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (mortalidad superior al 10%) o de estancia en UCI superior a 3 días, en pacientes con sospecha o infección probada:

- Frecuencia respiratoria > 22 respiraciones/minuto
- Tensión arterial: tensión arterial sistólica < 100mmHg
- Escala de coma de Glasgow \leq 15 (alteración mental)

La presencia de dos de estos criterios demostró una capacidad superior para predecir un deterioro inminente en la situación clínica del paciente séptico, que la existencia de dos o más criterios del SRIS(15).

Según el nuevo consenso, en los pacientes que presenten 2 criterios de qSOFA, debe evaluarse el grado de disfunción orgánica mediante el sistema de

puntuación SOFA, ampliamente conocido y utilizado en las unidades de alta dependencia y UCIs (Tabla 2)(16).

Tabla 2: Puntuación SOFA (evaluación del fallo orgánico relacionado con la sepsis)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

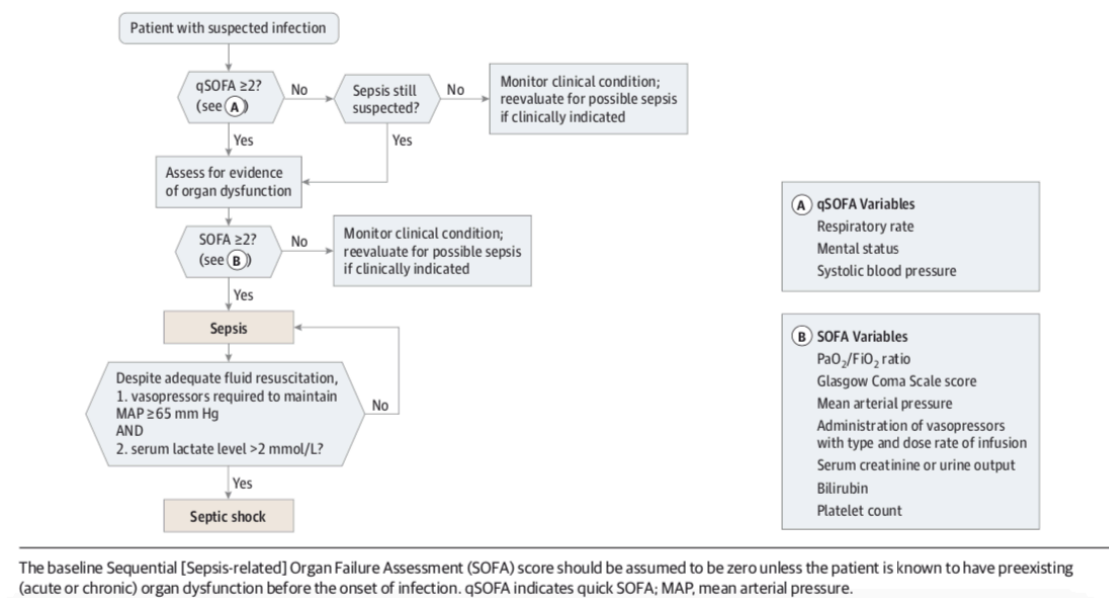
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Fuente: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Vincent JL et al. Intensive Care Med. 1996(16)

El nuevo sistema de identificación y categorización de los pacientes según *Sepsis-3* se resume en la Figura 1. El diseño y ejecución de esta nueva herramienta se ha basado en el análisis de los datos obtenidos desde grandes sistemas de información clínica de pacientes y no en la opinión de un panel de expertos, centrándose en las características de una respuesta anormal del huésped. De este modo, se abre la posibilidad para incluir causas no infecciosas, responsables de la disfunción orgánica.

Aunque *Sepsis-3* supone un avance en la descripción de los mecanismos implicados en la sepsis, tiene sus limitaciones. No se ha diseñado para identificar candidatos e incluir pacientes en ensayos clínicos. Tampoco para evaluar la respuesta a terapias novedosas. Sin embargo, y aunque no sea una herramienta capaz de diagnosticar precozmente la infección, permite identificar a los pacientes con sospecha o infección probada que presenten un mayor riesgo de deterioro inminente(14).

Figura 1: Identificación de los casos de sepsis y shock séptico según los criterios *Sepsis-3*



Fuente: *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. Singer M et al. *JAMA*. 2016(15)

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

2.3.1. Incidencia y mortalidad

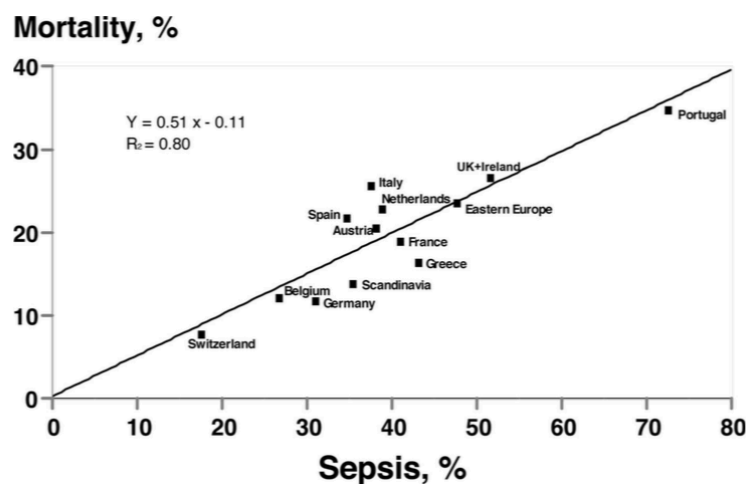
A pesar de encontrarse dentro de las principales causas de mortalidad global, la incidencia real de la sepsis en el mundo es desconocida. Uno de los principales factores limitantes para los sistemas de registro y vigilancia es la definición empleada para clasificar los casos. Del mismo modo, dependiendo de la población de estudio, ámbito hospitalario o localización geográfica de los centros, los datos varían de forma sustancial. Según la información aportada por los expertos del *World Sepsis Day* [<http://www.world-sepsis-day.org/>] se cree que supera en incidencia al cáncer o al infarto agudo de miocardio, con una estimación global superior a 20 millones de casos en el mundo.

En uno de los primeros estudios realizados por los centros para el control de enfermedades (CDC) de Atlanta en el año 1990, se documentó un incremento de los casos de septicemia del 139% entre los años 1979 a 1987 (73.6/100,000 personas a 175.9 casos/100,000 personas)(17). Sin embargo, en este estudio sólo se incluyeron los casos con aislamiento microbiológico, por lo que las cifras se encontraban probablemente infraestimadas. En el año 1995, Angus et al documentaron 192,980 casos de sepsis grave (incidencia de 300 casos/100,000 personas) con un coste anual total estimado en 16.7 mil millones de dólares (22,100 dólares/caso)(18). En un intento por alcanzar una muestra representativa de la población de EEUU, Martin et al analizaron los casos de sepsis desde el año 1979 al 2000 en todos los hospitales no federales del país. Se recogieron 10,319,418 casos de sepsis con un incremento en la incidencia del 8.7% (82.7 casos/100,000 personas a 240.4 casos/100,000 personas). En este estudio, encontraron una incidencia superior en hombres y ancianos, así como una mortalidad superior en individuos de raza negra. Sin embargo, la mayor parte de estos datos provenían de sistemas de codificación administrativos o registros de mortalidad, motivo por el que los CDC realizaron un estudio multicéntrico, retrospectivo, en el que

se clasificaron los casos de sepsis de 409 hospitales de EEUU, aplicando los criterios *Sepsis-3*, basados en la escala para la identificación del daño orgánico SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). En contra de lo que pudiera esperarse, en este trabajo no se encontró un aumento en la incidencia de sepsis en el período de estudio (años 2009 a 2014) ni en la mortalidad atribuible a la misma. Sin embargo, se confirmó el impacto en la salud pública de la sepsis, presente en el 6% de los adultos hospitalizados y relacionada con el 35% de las muertes intrahospitalarias(19, 20).

En Europa, el estudio SOAP, realizado en el año 2002, evaluó de forma prospectiva 1,177 casos de sepsis ingresados en 198 Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) de 24 países europeos. Además de describir la frecuencia de sepsis en pacientes atendidos en estas unidades, el trabajo mostró importantes diferencias en la frecuencia de sepsis y sepsis grave entre los distintos países participantes (Figura 2)(21).

Figura 2: Relación entre las tasas de mortalidad en UCIs y la frecuencia de sepsis en países europeos

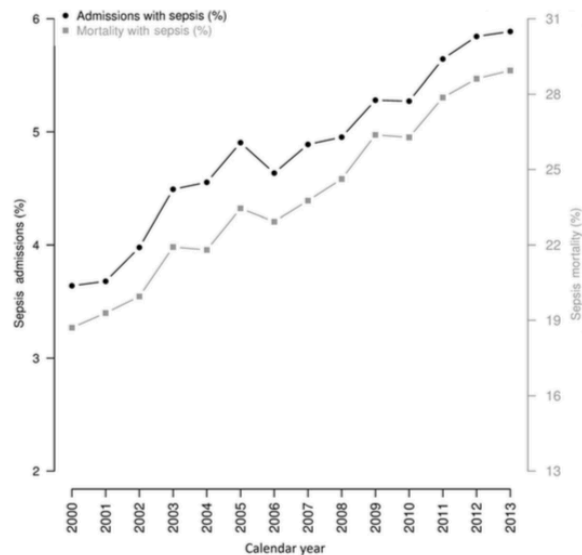


Fuente: *Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Vincent JL et al. *Crit Care Med*. 2006(21)

En España, el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (registro ENVIN) publica desde hace más de 25 años los datos correspondientes a los casos de sepsis en UCIs españolas. El año 2019 resultó especialmente prolífico con la participación de 230 unidades pertenecientes a 191 hospitales, y con nuevo récord de pacientes registrados, alcanzando los 28,620. Desde 2018, se aplica la nueva clasificación de respuesta inflamatoria, por lo que sepsis y no respuesta, se agrupan como infección, sepsis grave pasa a ser sepsis, mientras que se mantiene el shock séptico. Los datos de este programa pueden consultarse en el siguiente enlace: [<http://hws.vhebron.net/envin-helics/>].

El Grupo de Investigación Biomédica en Cuidados Críticos (BioCritic) publicó un estudio en el que analizaron todos los ingresos relacionados con sepsis en hospitales públicos españoles desde el año 2000 al 2013 (Figura 3).

Figura 3: Frecuencia de sepsis y muertes relacionadas con sepsis en los hospitales públicos españoles desde el año 2000-2013



Fuente: *Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain.* Álvaro Meca A et al. *Population Health Metrics.* 2018(22)

Se documentaron 2,646,445 casos de sepsis, de los que fallecieron 485,685 (18.4%). La incidencia se incrementó hasta el año 2009 (330 casos/100,000 habitantes (años 2000–2004), 428 casos/100,000 habitantes (años 2005–2009)), con una estabilización posterior en el período de 2010-2013 (445 casos/100,000 habitantes). La mortalidad experimentó un comportamiento similar, incrementándose hasta el año 2009 (63.4 fallecidos/100,000 habitantes (años 2000–2004), 78.8 fallecidos/100,000 habitantes (años 2005–2009)) y manteniéndose en cifras similares en el período de 2010-2013 (78.9 fallecidos/100,000 habitantes (2010–2013))(22).

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón un estudio desarrollado en el Servicio de Urgencias en el año 2004 demostró una incidencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico de 49 casos/100,000 habitantes al año. Sin embargo, estas cifras se encuentran probablemente infraestimadas dado que no se consideraron otras áreas del hospital y se excluyó a los pacientes que permanecieron menos de 6 horas en el Servicio de Urgencias. En este trabajo, la mortalidad atribuible a la sepsis fue del 22.6%(23).

Un aspecto controvertido al evaluar la incidencia y mortalidad de la sepsis en el mundo viene determinado por las diferencias existentes entre los países de renta alta y los que presentan ingresos reducidos. En primer lugar, los criterios clínicos recientemente revisados (*Sepsis-3*) han sido desarrollados y validados de forma prospectiva en EEUU y Europa, pero no en países con recursos reducidos. De forma adicional, estos criterios no diferencian explícitamente la implicación de distintos microorganismos como causas de disfunción orgánica, lo que origina controversias entre algunos profesionales a la hora de incluir ciertas entidades como la malaria en los registros de sepsis o en sus guías de tratamiento. Otra limitación importante en el registro de los casos de sepsis en estas áreas depende del acceso a los recursos sanitarios por parte de la población y de la mortalidad en el ámbito extrahospitalario(24).

2.3.2. Factores de riesgo

La mayor parte de los factores de riesgo para el desarrollo de sepsis se relacionan con el riesgo de adquirir una infección. En este sentido, la inmunosupresión adquirida (fármacos inmunosupresores, tratamientos biológicos inmunomoduladores, citotóxicos-quimioterápicos, infección VIH), las edades extremas de la vida, la presencia de neoplasias activas (tumores sólidos, enfermedad oncohematológica), el alcoholismo activo o la adicción a drogas por vía parenteral, la diabetes mellitus no controlada o el uso de dispositivos endovasculares, representan algunas de las situaciones que exponen al individuo a un mayor riesgo infeccioso(25). En la Tabla 3 se resumen las principales situaciones relacionadas con un mayor riesgo de infección y sepsis.

En los pacientes con alteraciones de la superficie cutánea o dermatopatías crónicas existe igualmente un riesgo aumentado de infección y sepsis. Un ejemplo paradigmático de ello es la dermatitis atópica, enfermedad que afecta en promedio al 15-20% de la población pediátrica y al 1-3% de los adultos en países industrializados(26). Una elevada proporción de estos pacientes se encuentra colonizado por *Staphylococcus aureus*(27). En las lesiones inflamatorias y/o exudativas, la densidad de esta bacteria se encuentra incrementada con respecto al resto de áreas colonizadas. El déficit de péptidos antimicrobianos endógenos y la ruptura de la superficie cutánea, hace que los pacientes con dermatitis atópica se encuentren expuestos a un mayor riesgo de enfermedad invasiva por *Staphylococcus aureus*(28). Aunque la incidencia de sepsis en este grupo de pacientes no se conoce con exactitud, se ha establecido que un mal control de la enfermedad podría relacionarse con complicaciones potencialmente letales como la endocarditis infecciosa(29, 30). Otras complicaciones sistémicas relacionadas con la enfermedad invasiva por *Staphylococcus aureus* en los pacientes con dermatitis atópica se resumen en la Tabla 4.

Tabla 3: Factores de riesgo para el desarrollo de infección y sepsis

Riesgo para el desarrollo de infección	Riesgo para el desarrollo de sepsis
<p>GENERAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edades extremas de la vida (neonatos, ancianos) - Inmunosupresión congénita o adquirida - Exposición a agentes infecciosos - Polimorfismos genéticos (ej. Receptores <i>Toll-like</i> y factor de necrosis tumoral alfa) 	<p>Riesgos descritos para el desarrollo de infección</p>
<p>BACTERIEMIA/FUNGEMIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catéteres endovasculares - Nutrición parenteral 	<p>Predisposición genética</p>
<p>INFECCIÓN RESPIRATORIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores generales - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Intubación endotraqueal - Broncoaspiración - Cirugía torácica, abdominal, ortopédico-traumatológica 	<p>Limitación para el acceso a los recursos sanitarios</p>
<p>INFECCIÓN URINARIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sondaje urinario permanente - Movilidad reducida - Sexo femenino 	

Fuente: Adaptado de *Sepsis and septic shock*. Cecconi M et al. *Lancet*. 2018

Tabla 4: Complicaciones sistémicas en la enfermedad invasiva por *Staphylococcus aureus* en pacientes con dermatitis atópica

Órgano/sistema	Complicación
Cardiovascular	Endocarditis sobre válvula nativa, embolismo cerebral, mediastinitis, infección de herida quirúrgica
Pulmonar	Neumonía, neumonía necrotizante, absceso pulmonar
Osteoarticular	Osteomielitis, artritis séptica, discitis
Ocular	Colonización palpebral, saco conjuntival
Hematógeno	Bacteriemia, sepsis, shock séptico

Fuente: Adaptado de: *Serious complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis*. Patel D et al. *Pediatric Dermatol.* 2015(31)

Otras dermatopatías que se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas son la micosis fungoide, las enfermedades ampollosas autoinmunes o las epidermólisis de causa tóxica o genética. En la Tabla 5 se resumen los cuadros dermatológicos asociados a un mayor riesgo de infecciones invasivas secundarias.

Tabla 5: Dermopatías asociadas a un mayor riesgo de sepsis y/o bacteriemia

Enfermedad dermatológica	Riesgo sepsis/bacteriemia
Dermatitis atópica	Incidencia no documentada, casos aislados (31, 32)
Psoriasis	Incidencia no documentada, casos aislados en tratamiento inmunosupresor/biológico(33-37)
Linfoma cutáneo de células T	2.1 bacteriemias/100 pacientes-año, 1ª causa de mortalidad junto a neumonía: cohorte retrospectiva de 356 casos MF/SS(38) 23%: serie de 60 casos(39)
Enfermedad ampollosa autoinmune	Casos aislados en ensayos clínicos y series de casos de pacientes con PV o PA en tratamiento con rituximab(40-43)
Necrólisis epidérmica tóxica (NET) (Figura 4)	Estudio retrospectivo en una unidad de quemados (24 pacientes): sepsis en el 62.5%(44) Estudio retrospectivo en una unidad de quemados: bacteriemia en 21/36 casos(45)
Epidermolisis ampollosa hereditaria	Registro nacional de EBH de EEUU: sepsis como 1ª causa de mortalidad(46)
Hidradenitis supurativa	Casos clínicos aislados en tratamiento biológico(47, 48), ensayo clínico de 154 pacientes tratados con adalimumab: 1 bacteriemia(49)

MF/SS: micosis fungoide/syndrome de Sézary; PV: pénfigo vulgar; PA: penfigoide ampollosa; EBH: epidermolisis bullosa hereditaria

Figura 4: Síndrome de Stevens-Johnson/NET (sepsis por *Staphylococcus aureus*)



2.3.3. Costes

Al igual que ocurre con los datos sobre la incidencia de la sepsis, el cálculo de los costes derivados de la misma no ha sido evaluado de forma exacta hasta el momento. Aunque se incluye dentro de los cuadros que generan un mayor gasto hospitalario, su coste exacto se desconoce, como consecuencia de la heterogeneidad en la definición de enfermedad entre los distintos estudios publicados y la diversidad de infecciones que la originan (neumonía, infección de herida quirúrgica, urinaria...). Del mismo modo, la mayor parte de los estudios carecen de información sobre el impacto económico posterior tras el alta hospitalaria en ingresos prolongados, así como de los costes derivados del tratamiento rehabilitador. En una revisión sistemática realizada por Arefian H et al, se comprobó la dificultad para el cálculo de los costes por la diversidad en las definiciones de sepsis, los criterios económicos aplicados y la diferenciación entre el gasto en UCIs con respecto al resto de unidades hospitalarias(50).

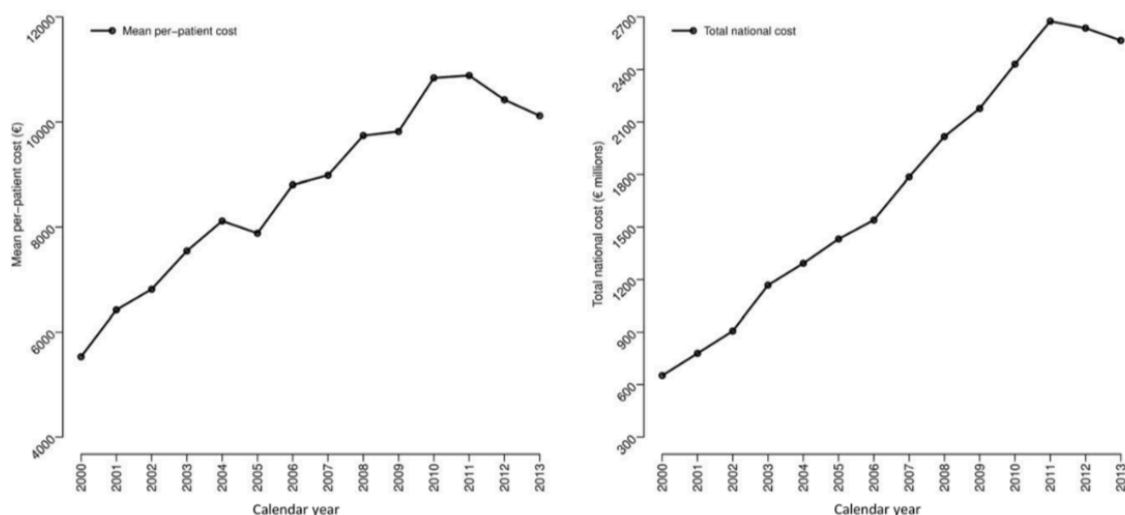
En EEUU el gasto global en sepsis se cree que supera los 20,000 millones de dólares al año. Los gastos derivados varían dependiendo de la edad del paciente o del centro en el que se encuentre ingresado, pero en promedio resultan muy superiores a los relativos a otras patologías. Bates DW et al calcularon que el gasto medio del paciente séptico superaba en 86,231 dólares al del resto de enfermedades (103,529 dólares vs 17,298 dólares)(51).

En Europa el gasto varía de forma notable entre los distintos países por las diferencias entre los sistemas sanitarios propios de cada país. Así, en Alemania un episodio de sepsis grave supone en promedio un gasto total por paciente de 23,297 euros(52), mientras que en Francia genera un gasto de 35,185 euros(53). La situación en España ha sido analizada en el ya mencionado estudio del grupo BioCritik. Según este análisis el coste medio por paciente séptico durante el período de estudio fue de 9,090 euros, con un promedio inferior en pacientes supervivientes (8,423 euros frente a 10,219 euros), con patología médica basal

(5334 euros frente 32,854 euros en pacientes quirúrgicos) y en pacientes con disfunción orgánica < 2 (7307 euros frente a 15,120 euros en pacientes con disfunción orgánica ≥ 2). La evolución del gasto estratificada por edad y analizada en los distintos subgrupos temporales se resume en las Figuras 5 y 6(22).

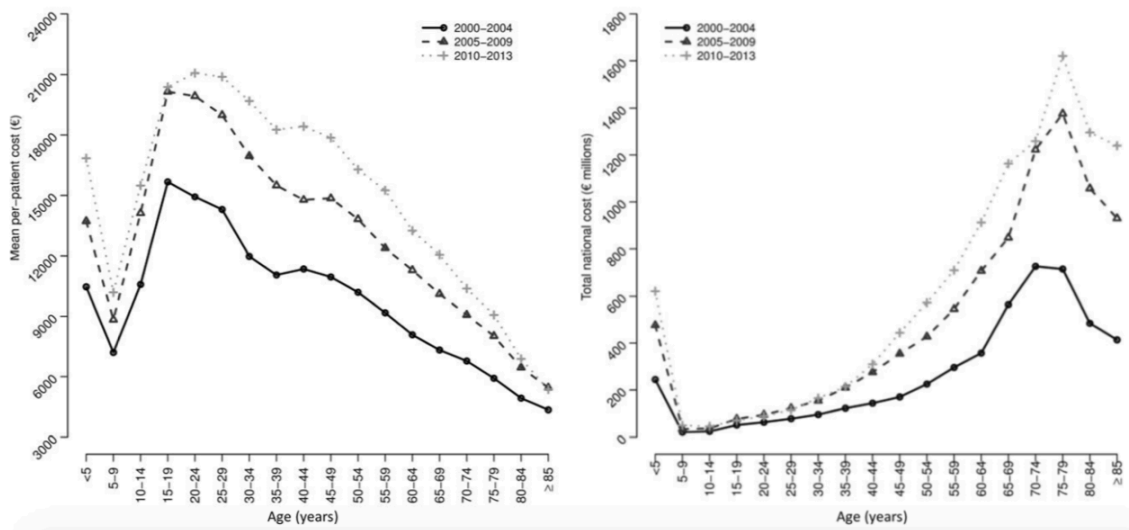
Sin embargo, la mayor carga económica de la sepsis corresponde al coste indirecto que asume la sociedad en términos de pérdida de productividad, absentismo laboral, jubilación precoz o muerte prematura, calculado en torno a un 70% del gasto en sepsis(54, 55).

Figura 5: Coste medio por paciente séptico y coste medio nacional total en hospitales públicos españoles (evolución temporal años 2000-2013)



Fuente: *Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain.* Álvaro Meca A et al. *Population Health Metrics.* 2018(22)

Figura 6: Coste medio por paciente séptico ajustado a la edad y gasto medio total ajustado a la edad (años 2000-2004, 2005-2009, 2010-2013)



Fuente: *Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain.* Álvaro Meca A et al. *Population Health Metrics.* 2018(22)

2.3.4. Iniciativas para combatir a la sepsis

Foro internacional sobre sepsis

El Foro Internacional sobre Sepsis (*“International Sepsis Forum”*) surge por la colaboración internacional de distintos expertos, sociedades científicas e industria farmacéutica, con el objetivo de reducir el impacto global de la sepsis [<http://internationalsepsisforum.com/>]. Se trata de la primera iniciativa centrada exclusivamente en la mejora de la atención y manejo del paciente séptico. Entre sus actividades fundamentales destaca el desarrollo de consensos internacionales, la difusión de guías de práctica clínica y la promoción de actividades formativas entre los profesionales dedicados al tratamiento del paciente crítico.

Campaña "Sobrevivir a la sepsis"

La campaña Sobrevivir a la sepsis ("*Surviving sepsis*") surgió en 2002 con el objetivo inicial de reducir la mortalidad en sepsis al 25%, mediante el cumplimiento de 7 puntos básicos:

- Difundir el conocimiento sobre la sepsis
- Mejorar su diagnóstico
- Incrementar el uso de medidas terapéuticas adecuadas
- Formación de los profesionales sanitarios
- Mejorar los cuidados tras la salida de las unidades de cuidados intensivos
- Desarrollo de guías terapéuticas
- Implementar programas de atención adecuados

El programa ha desarrollado cuatro fases [<http://www.survivingsepsis.org/>], en las que se pretende poner de manifiesto la magnitud del problema, desarrollar guías que optimicen su manejo y difundir la información entre los distintos profesionales implicados en el manejo del paciente séptico. Cuenta con la participación de la *European Society of Critical Care Medicine*, *International Sepsis Forum* y la *American Society of Critical Care Medicine*.

Día internacional de la sepsis

En 2012, la *Global Sepsis Alliance (GSA)*, *World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (WFSICCM)*, *World Federation of Pediatric and Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)*, *World Federation of Critical Care Nurses (WFCCN)*, el Foro Internacional de Sepsis (ISF) y la *Sepsis Alliance (SA)* declararon el 13 de septiembre como el día internacional de la sepsis [<http://www.world-sepsis-day.org>]. Esta nueva iniciativa, que cuenta con el apoyo de múltiples profesionales, sociedades científicas y organizaciones sin

ánimo del lucro, marcó como objetivo fundamental, antes del comienzo de la pandemia COVID19, reducir la incidencia de sepsis un 20% en el año 2020.

2.4. ETIOLOGÍA

Los agentes infecciosos causantes de sepsis difieren en función de diversos factores biológicos y socio-económicos. Desde un punto de vista clínico, la etiología de la sepsis varía dependiendo de factores como el ámbito de adquisición de la infección (comunitario Vs nosocomial), servicio hospitalario donde se encuentre ingresado el paciente (UCIs Vs resto de servicios-unidades) o el foco anatómico primariamente afectado.

Aproximadamente el 40% de las bacteriemias atendidas en hospitales corresponde a infecciones comunitarias y el 60% son nosocomiales o relacionadas con la asistencia sanitaria. Aunque, como ya se ha comentado, las cifras varían enormemente dependiendo del área de ingreso, el origen de las bacteriemias diagnosticadas en el ámbito hospitalario corresponde globalmente a los siguientes focos de infección primaria: respiratorio (30%), abdomen (25%) y aparato urinario (riñón-vías urinarias) (15%)(21, 56, 57).

La bacteriemia se considera la primera causa de sepsis de forma global. En un estudio realizado por Vincent JL et al en 2007, donde se analizaron los episodios de infección en UCIs de 75 países y que incluía a más de 14,000 pacientes, se comprobó que el 62% de los cultivos positivos correspondía a bacterias gramnegativas (*Pseudomonas* sp en el 20%, *Escherichia coli* 16%), el 47% grampositivas (*Staphylococcus aureus* en el 20%) y el 19% hongos (*Candida* sp 17%)(58). Sin embargo, estas cifras corresponden a pacientes ingresados en unidades de pacientes críticos, por los que estos datos no son extrapolables al resto del ámbito hospitalario ni a las infecciones de adquisición comunitaria.

2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.5.1. MANIFESTACIONES GENERALES

La sepsis se considera una compleja cadena de acontecimientos sistémicos en respuesta a los patógenos invasores. Sus manifestaciones clínicas son el resultado de la ya mencionada respuesta inflamatoria excesiva del huésped a la infección, en la que intervienen tanto mecanismos proinflamatorios como antiinflamatorios, una respuesta inmunológica humoral y celular alterada, así como una disfunción circulatoria que compromete la perfusión de los tejidos y que, en última instancia, puede conducir al fracaso multiorgánico.

Los síntomas iniciales suelen incluir fiebre o hipotermia, hipotensión, taquicardia, taquipnea y disminución de la atención u obnubilación. Estos signos y síntomas generalmente acompañan a la clínica propia del foco infeccioso inicial. Algunos parámetros de laboratorio contribuyen a definir el estado de sepsis como la leucocitosis/leucopenia, neutrofilia, aumento de los reactantes de fase aguda, de la proteína C reactiva o de la procalcitonina; sin embargo, ninguno de ellos presenta la suficiente sensibilidad ni especificidad para establecer un diagnóstico definitivo.

2.5.2. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las lesiones cutáneas en el paciente séptico pueden clasificarse en función de su origen: primarias, si constituyen la puerta de entrada de los microorganismos a través de la piel, o secundarias, cuando aparecen en el transcurso de la sepsis y se encuentran íntimamente ligadas a su patogenia. En líneas generales, los microorganismos causantes de la sepsis pueden alcanzar la superficie cutánea por vía hematógena, desde un foco infeccioso distante, o por contigüidad, a partir de la extensión desde compartimentos o planos adyacentes. Un tercer mecanismo implicado sería el daño indirecto producido por las reacciones inmunológicas secundarias a la infección o por las toxinas producidas

por el microorganismo implicado(59). En la Tabla 6 se resumen y esquematizan estos hallazgos.

Tabla 6: Clasificación de las manifestaciones cutáneas en el paciente séptico

	Manifestaciones primarias	Manifestaciones secundarias
Definición	Lesiones consideradas el origen de la infección	Invasión directa de los microorganismos en la piel o mecanismos indirectos mediados por inflamación, toxinas o cambios hemostáticos/hemodinámicos
Tipos	Clasificación de las infecciones de la piel y los tejidos blandos	<ul style="list-style-type: none"> • Metastásicas • Por contigüidad • Toxigénicas • Inflamatorias/inmunomediadas • Hemodinámicas/hemostáticas
Cuadros clínicos	Ectima, absceso, erisipela, celulitis, fascitis necrotizante, paroniquia, foliculitis/forunculosis, infección asociada a úlceras crónicas	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatía séptica • Ectima gangrenoso • Púrpura <i>fulminans</i> • Gangrena simétrica periférica • Exantemas toxigénicos • Celulitis por contigüidad • Otros signos clínicos no definidos como entidades propias (púrpura, nódulos, necrosis, úlceras...)

2.5.2.1. Manifestaciones cutáneas primarias

Bajo el término “infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPPB)” se agrupan los cuadros que afectan a la piel, los anejos cutáneos, el tejido celular subcutáneo, la fascia y el músculo estriado. En función del momento de aparición y de su evolución, estas infecciones pueden ser agudas o crónicas. Las agudas se producen sobre la piel intacta o que presentan puertas de entrada imperceptibles, mientras que las crónicas se presentan en individuos con alteraciones de la perfusión, neuropatía o enfermedades endocrino-metabólicas como la diabetes(60). Dentro de las agudas se distinguen distintos cuadros en función de la localización anatómica: infecciones epidérmicas (impétigo, foliculitis), dérmicas (ectima, forunculosis, absceso), dermo-hipodérmicas (erisipela, celulitis), miofasciales (fascitis, miositis)(61):

Impétigo

Se trata de la piodermitis más frecuente en la consulta diaria. Afecta de forma predominante a niños, aunque puede desarrollarse en adultos. Existen dos formas clínicas fundamentales: el impétigo ampolloso y el impétigo no ampolloso. Las formas ampollosas están producidas por *Staphylococcus aureus* productores de una toxina epidermolítica(62). Clínicamente aparecen vesículas o ampollas flácidas que se rompen con facilidad (dado que el despegamiento es superficial, justo debajo del estrato córneo) sobre una base eritematosa. Al romperse, generan un exudado amarillento que se seca formando costras. Las áreas erosivas resultantes suelen adoptar una morfología anular. Estas lesiones progresan hacia la piel sana adyacente o a distancia por autoinoculación tras el rascado. El impétigo no ampolloso o contagioso suele estar producido por *Streptococcus pyogenes*, aunque también pueden participar cepas de *Staphylococcus aureus*. Se caracteriza por el desarrollo de áreas costrosas de aspecto melicérico (restos de exudado amarillo similar a la miel) tras la ruptura de una pequeña

vesículo-pústula. En ambas formas las lesiones se localizan preferentemente alrededor de las narinas o los pliegues(63). La presencia de lesiones de impétigo en el cuero cabelludo, especialmente en niños, puede ocultar un cuadro de pediculosis. De forma infrecuente pueden desarrollarse complicaciones como el síndrome de la piel escaldada estafilocócica (dermatitis exfoliativa que puede iniciarse en un área de impétigo localizado), síndrome del shock tóxico estafilocócico o estreptocócico o glomerulonefritis.

Ectima bacteriano

Se trata de una forma de piodermitis frecuente en pacientes con dermatopatías pruriginosas o psiquiátricas, que determinan el rascado y manipulación constante de la superficie cutánea. Puede estar causado tanto por estafilococos como por estreptococos. El daño inicial se encuentra en la dermis superficial y media. Clínicamente se caracteriza por la presencia de costras adheridas que al retirarlas descubren una úlcera con fondo exudativo(64). Suele localizarse en las piernas y se produce con mayor frecuencia en situaciones de higiene y cuidado deficiente. Habitualmente las lesiones son múltiples, se localizan en áreas accesibles al rascado y aumentan el riesgo de erisipela o celulitis secundaria por solución de continuidad. No debe confundirse con otras formas de ectima como el gangrenoso o el contagioso.

Foliculitis-forunculosis

Se trata de una infección superficial del epitelio folicular (*ostium* folicular), producida por *Staphylococcus aureus*. Otros microorganismos implicados en su desarrollo son *Pseudomonas aeruginosa*, *Malassezia spp*, *Candida albicans*. Clínicamente se caracteriza por la presencia de pústulas, localizadas en áreas corporales ricas en folículos pilosos (extremidades, cuero cabelludo). De forma peculiar las pústulas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* presentan una base

muy inflamatoria, que puede llegar a ser purpúrica. En estos casos suele existir el antecedente de baño en piscinas o aguas termales-SPAs(65). Las foliculitis por *Malassezia* afectan a las áreas seboreicas durante los meses cálidos y *Candida albicans* a pacientes encamados, con oclusión prolongada de la superficie cutánea. Cuando el componente inflamatorio afecta al folículo en profundidad (matriz folicular) se producen los forúnculos. Estas lesiones están producidas casi exclusivamente por *Staphylococcus aureus*. El componente inflamatorio domina sobre las pústulas (que se encuentran en la superficie de la lesión) y se localizan con predilección en la zona del labio superior, área inguinoperineal y la región cervical posterior. Ocasionalmente pueden confluir varios forúnculos adyacentes, formando nódulos ulcerados de rápido crecimiento que drenan a través de varios orificios en su fondo (“pus en espumadera”), denominándose ántrax estafilocócico (Figura 7)(66).

Figura 7: Ántrax estafilocócico



Absceso

Consiste en la formación de una cavidad localizada en la dermis o el tejido celular subcutáneo que, generalmente, acumula pus y restos de tejido desvitalizado. Puede originarse en un folículo inflamado o de forma espontánea a partir de una solución de continuidad. También existen formas metastásicas desde un foco extracutáneo por diseminación hematógica. Clínicamente se manifiestan como nódulos con superficie inflamatoria, fluctuantes a la palpación. Los abscesos cutáneos suelen estar causados por *Staphylococcus aureus*. En los últimos años se han descrito brotes comunitarios de abscesos cutáneos causados por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina de adquisición comunitaria (SARM-CO) (Figura 8)(67). De forma característica en estas lesiones domina el componente de necrosis tisular y la cantidad de pus obtenido tras el drenaje resulta menor. Suelen localizarse en áreas expuestas (extremidades) y se producen en personas que no han contactado con el ámbito sanitario(68).

Figura 8: Absceso y celulitis perilesional producidos por SARM-CO



Erisipela

Se produce por la inflamación aguda y difusa de la dermis. Su principal agente causal es el *Streptococcus pyogenes*. En menor medida pueden participar *Streptococcus agalactiae* (lactantes) o *Staphylococcus aureus*. Los cuadros causados por *Haemophilus influenzae* en niños han desaparecido como consecuencia de los programas de vacunación. Se caracteriza por el desarrollo de una placa eritematosa, caliente, con brillo superficial y límites bien definidos, que progresa de forma centrífuga. Puede no existir una puerta de entrada o solución de continuidad evidente. Sus localizaciones preferentes son la región facial y las piernas(69). En algunos pacientes, asociada o no a un foco de erisipela, puede desarrollarse una infección bacteriana aguda de los conductos linfáticos regionales, denominada dermolinfangitis. Se caracteriza por la presencia de un trayecto eritematoso, caliente y doloroso que puede plantear el diagnóstico diferencial con una tromboflebitis superficial. Desde el punto de vista extracutáneo puede existir febrícula y en la analítica de sangre no encontrarse reactantes de fase aguda o leucocitosis. La glomerulonefritis post-infecciosa es infrecuente. Sin tratamiento puede comprometer el tejido celular subcutáneo o el plano miofascial.

Celulitis

El compromiso inflamatorio afecta al tejido celular subcutáneo, por lo que clínicamente existirá eritema superficial, asociado a un aumento de volumen local o tumefacción de límites mal definidos. Cuando la inflamación es muy intensa o existe necrosis del tejido aparece una tonalidad violácea en la superficie y se desarrollan ampollas de contenido seroso o hemorrágico. La fiebre suele acompañar a la mayor parte de los cuadros y en la analítica sanguínea existirá leucocitosis con o sin neutrofilia. Su principal agente etiológico es el *Streptococcus pyogenes*(70). Algunos casos están producidos por *Staphylococcus aureus*, por lo

que siempre se incluirán ambas bacterias en su cobertura antibiótica empírica. Las celulitis de origen fúngico son excepcionales y se sospecharán ante pacientes gravemente inmunodeprimidos (neutropenia prolongada)(71).

En algunas situaciones especiales debe considerarse la participación de otras bacterias:

- Mordedura humana(72): Anaerobios, *Eikenella corrodens*
- Mordedura perro/gato(73): *Capnocytophaga canimorsus*, *Pasteurella multocida*
- Traumatismo agua salada(74): *Vibrio vulnificus*
- Traumatismo agua dulce(74): *Aeromonas hydrophila*

La celulitis bacteriana es un cuadro potencialmente grave que, sin tratamiento, puede afectar al plano miofascial o producir un cuadro de sepsis. En los pacientes que presenten afectación de las extremidades y un componente inflamatorio importante puede desarrollarse un síndrome compartimental, por lo que debe recomendarse el reposo con elevación del miembro afecto.

Fascitis necrotizante

Se trata de una urgencia quirúrgica en la que domina el dolor sobre las lesiones cutáneas. Generalmente asocia signos de necrosis cutánea en forma de áreas violáceas o despegamiento epidérmico (Figura 9); sin embargo, en las fases iniciales puede ser indistinguible de una celulitis en la que existe un “dolor desproporcionado para la clínica cutánea”. El cuadro progresa de forma rápida, alcanzando el plano muscular en pocas horas. La etiología puede ser monomicrobiana (*Streptococcus pyogenes*) o polimicrobiana (anaerobios, gram negativos...)(75-77). Se trata de un cuadro mortal sin tratamiento, por lo que un diagnóstico precoz y abordaje inmediato asegurará la supervivencia de estos pacientes.

Figura 9: Fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes*



Las infecciones crónicas de la piel y los tejidos blandos pueden subdividirse a su vez en tres grandes grupos: las asociadas a úlceras por presión, a úlceras de origen vascular y al pie diabético.

- a) Infecciones de úlceras por presión y asociadas a insuficiencia vascular periférica: las úlceras son soluciones de continuidad en las que se produce una pérdida de sustancia que alcanza la hipodermis. En las úlceras por presión existe isquemia tisular secundaria a la presión o fricción continua de un plano sobre la superficie ósea. En las úlceras asociadas a insuficiencia venosa crónica, arteriopatía periférica o mixtas, existe un aporte vascular disminuido que origina hipoxia y necrosis del tejido. En ambos tipos de heridas existe contaminación desde áreas contiguas altamente colonizadas. La etiología de estas infecciones es polimicrobiana

(anaerobios, gramnegativos), aunque *Staphylococcus aureus* participa en un alto porcentaje de los casos(60).

- b) Infección del pie diabético: se define por la presencia de ulceración en pacientes que asocian neuropatía y/o insuficiencia vascular periférica. Afectan a individuos con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 y 2, con una prevalencia global de hasta el 15% de los enfermos. En las fases iniciales *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* sp son los causantes de la mayor parte de las infecciones, mientras que en fases más evolucionadas, a medida que progresa la pérdida de tejido y se cronifican, participan otros cocos grampositivos (*Peptostreptococcus*), gramnegativos y anaerobios(78).

2.5.2.2. Manifestaciones cutáneas secundarias

Como ya se ha comentado, en el curso del proceso infeccioso los microorganismos causantes de la sepsis pueden alcanzar la superficie cutánea mediante su diseminación hematológica o por extensión desde un foco extracutáneo próximo a la piel (artritis, bursitis, miositis, osteomielitis o abscesos viscerales). De forma adicional, la producción de toxinas por parte de algunos microorganismos, la activación de una respuesta inmune humoral y/o celular o las consecuencias hemodinámicas y/o hemostáticas de la sepsis, explicarían patogénicamente el resto de las manifestaciones cutáneas secundarias.

A continuación, se describen las principales lesiones cutáneas secundarias en función de su mecanismo patogénico:

Vasculopatía séptica

La oclusión de los vasos dermo-hipodérmicos o la alteración de la pared de los mismos constituye uno de los principales mecanismos por los que se producen manifestaciones cutáneas en el paciente séptico. Patogénicamente se

han descrito tres formas de afectación vascular: invasión directa de la pared del vaso por los microorganismos, vasculitis mediadas por la formación inmunocomplejos y embolismo séptico(79). Estos mecanismos son característicos de algunos microorganismos, pero no mutuamente excluyentes en un mismo paciente, lo que justificaría el polimorfismo clínico encontrado habitualmente en estos casos. En la exploración dominarán las lesiones purpúricas (petequias, equimosis), pustulosas o nodulares, que pueden asociar livedo racemosa en función del calibre de los vasos afectados. La mayor parte de estas lesiones evoluciona hacia la necrosis, con mayor frecuencia en las áreas acrales. En la Tabla 7 se resumen las características clínico-patológicas propias de las distintas formas de vasculopatía séptica.

En ocasiones, el microorganismo implicado o el órgano primariamente infectado, asocia un mayor riesgo de afectación de los vasos cutáneos, con la aparición de una serie de signos cutáneos característicos que constituyen entidades propias. Es el caso de la endocarditis bacteriana, la sepsis por *Pseudomonas* sp y la meningococemia.

La endocarditis bacteriana representa el paradigma de enfermedad infecciosa que, con frecuencia, asocia manifestaciones cutáneas secundarias de origen vasculopático. Se han definido unos signos dermatológicos característicos, presentes en más del 50% de las endocarditis agudas y con menor frecuencia en las subagudas. Son atribuibles a fenómenos embólicos o a la invasión directa de la pared vascular por parte de las bacterias(80). Por su frecuencia destacan:

- Petequias: máculas purpúricas, puntiformes, que no desaparecen con la vitro o digitopresión, de predominio en las extremidades (región distal) y en las mucosas.
- Hemorragias en astilla subungueales: bandas lineales, purpúricas, ubicadas en la parte proximal del lecho ungueal. En ausencia de otros

signos o síntomas de endocarditis infecciosa, admiten un diagnóstico diferencial amplio.

- Nódulos de Osler: pápulas y pequeños nódulos de tonalidad eritemato-violácea, localizados en la región lateral y distal de los pulpejos de los dedos de las manos y los pies, la eminencia tenar y la hipotenar (Figura 10). Resultan dolorosos por su proximidad y afectación de las estructuras glómicas de la región distal de los dedos(81, 82).
- Manchas de Janeway: máculas purpúricas de predominio acral (palmas y plantas), no dolorosas(81).

Figura 10: Nódulo de Osler en el pulpejo del primer dedo del pie en un caso de endocarditis por *Staphylococcus aureus*



Tabla 7: Características clínico-patológicas de los distintos tipos de vasculopatía séptica(79)

Mecanismos	Invasión directa de la pared vascular	Vasculitis por depósito de inmunocomplejos	Embolismo séptico
Clínica	Inicial: petequias Vesículas, nódulos, escaras Progresión rápida	Púrpura palpable Vesículas o pústulas con base purpúrica	Pápulas, placas o nódulos purpúricos Áreas hemorrágicas
Microbiología	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pseudomonas sp</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Microorganismos asociados a endocarditis bacteriana, pseudoaneurismas tras procedimientos endovasculares
Histopatología	Trombosis de los vasos dérmicos Hemorragia Microorganismos intraluminales, endoteliales Infiltrado neutrofílico perivascular, dérmico	Vasculitis leucocitoclástica de los vasos dérmicos Puede asociar neutrofilia tisular o pústulas intraepidérmicas	Trombosis de los vasos dérmicos Infiltrado neutrofílico perivascular

En la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* se producen lesiones cutáneas hasta en el 40% de los casos. Dado su tropismo vascular característico(83), la mayor parte de las manifestaciones son el resultado de la invasión directa de las paredes de los vasos dermo-hipodérmicos y su posterior trombosis. El ectima gangrenoso se describió inicialmente como un signo patognomónico de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque posteriormente se ha relacionado con otras bacterias y hongos angiotropos(8). Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de una vesícula o pústula, rodeada por un halo eritematopurpúrico (Figura 11), que evoluciona rápidamente hacia la ulceración y/o necrosis. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples y generalmente se localizan en la región genital, perineal, axilar, submamaria o en las extremidades inferiores. Aunque la mayor parte de los casos se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos, se ha documentado en individuos sanos y en ausencia de bacteriemia(84).

Figura 11: Aspecto clínico característico del ectima gangrenoso (sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*)



En la meningococemia se pueden distinguir dos patrones de afectación cutánea, la aguda y la crónica:

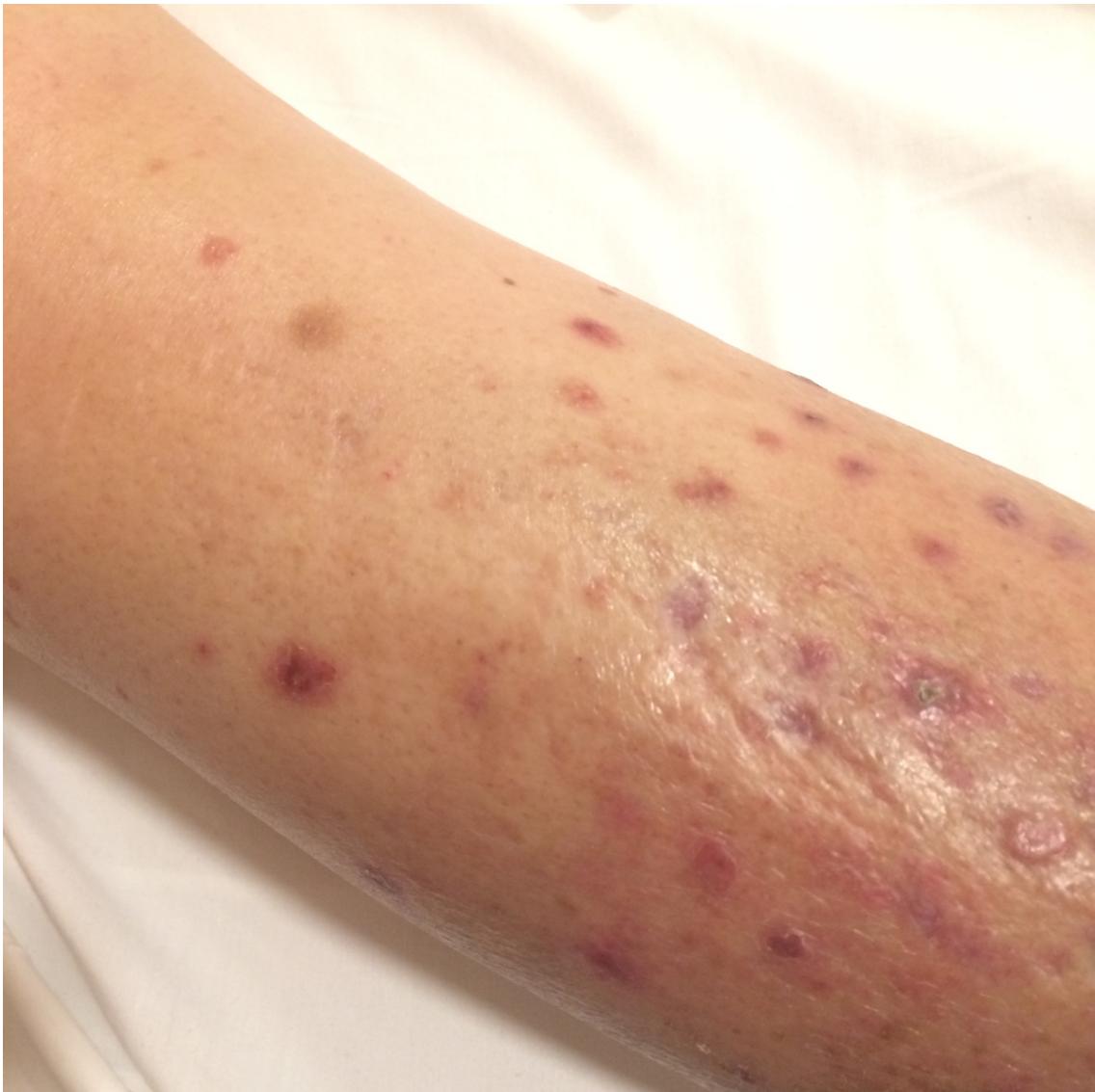
- Meningococemia aguda: las lesiones cutáneas asociadas a la sepsis por meningococo traducen una mayor carga bacteriana en sangre y un peor pronóstico. El daño es fundamentalmente vascular, bien por la invasión bacteriana directa de las paredes vasculares y posterior trombosis o por el efecto indirecto de las exotoxinas bacterianas (lipopolisacáridos), citocinas del huésped o la reacción de Shwartzman localizada (fenómeno trombohemorrágico que requiere una estimulación previa por exotoxinas)(7, 85). Clínicamente se caracteriza por el desarrollo súbito de petequias en las extremidades o la región facial, acompañadas o no inicialmente de sintomatología neurológica. La rápida progresión hace que algunas de estas lesiones adopten una morfología estrellada (Figura 12), característica de los fenómenos trombóticos en los vasos dérmicos. El compromiso acral inicial puede evolucionar a la necrosis completa que requiera amputación distal de las extremidades. En el 15-40% de los casos se desarrolla un cuadro de púrpura fulminante secundaria a una coagulación intravascular diseminada (CID)(86).
- Meningococemia crónica: en este cuadro recurrente es característica la aparición simultánea de lesiones cutáneas polimorfas (purpúricas y no purpúricas) junto a la fiebre, en ausencia de meningitis. Las lesiones maculares eritemato-purpúricas son la forma más frecuente de presentación (Figura 13), aunque en algunos casos se han documentado nódulos subcutáneos, pústulas con base purpúrica o máculas hemorrágicas. El patrón típico de fiebre y lesiones cutáneas

puede asociar artralgias y malestar general, con una duración variable (semanas a meses). En algunos pacientes puede existir progresión a meningitis o endocarditis. En el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas existe un infiltrado linfocitario y neutrofílico perivascular variable, con escaso daño de la pared vascular. Se cree que en esta forma de enfermedad los meningococos alcanzan el intersticio dérmico sin alterar de forma significativa la pared vascular (internalización endotelial)(87).

Figura 12: Púrpura estrellada en un caso de sepsis meningocócica



Figura 13: Máculas purpúricas en un caso de meningococemia crónica



Manifestaciones cutáneas de origen hemodinámico/hemostático

En el curso de la sepsis el daño tisular se encuentra mediado en gran medida por la isquemia. La hipoperfusión puede dañar selectivamente algunos órganos como la piel, especialmente en los territorios irrigados por los vasos periféricos distales, como en las regiones acrales. Además, la activación de la coagulación en el interior de los vasos, como consecuencia de la actividad directa de las bacterias o sus exotoxinas, promueve el depósito intravascular de fibrina y la oclusión de los mismos. Cuando este fenómeno se produce de forma masiva, existe un consumo elevado de los factores de la coagulación y de las plaquetas,

que originan paralelamente fenómenos hemorrágicos. Esta generación de trombos, consumo de proteínas de la coagulación y de las plaquetas se denomina CID, situación que se produce hasta en 35% de los pacientes sépticos. La principal causa de CID es la infección. Aunque se asocia con mayor frecuencia a la sepsis por bacterias gram-negativas, puede producirse por otros patógenos(88).

Las lesiones cutáneas representan uno de los primeros signos de CID. Las máculas purpúricas, contusiformes, las ampollas hemorrágicas o hemorragias en los lugares de inserción de catéteres, son algunos de sus signos iniciales. Existen dos formas de expresión cutánea de la CID con características clínicas bien definidas y que, con frecuencia, se emplean como sinónimos:

-Púrpura *fulminans* (PF): máculas y placas purpúricas, hipersensibles, que evolucionan hacia la formación de escaras. Las lesiones comienzan en los territorios distales de las extremidades y evolucionan proximalmente (Figura 14). Es la traducción clínica de los fenómenos de necrosis hemorrágica cutáneos(89).

-Gangrena simétrica: necrosis simétrica de los territorios acrales (dedos de los pies, manos, pirámide nasal, pabellones auriculares) o genitales, en ausencia de compromiso de los vasos arteriales de mayor calibre. Los pulsos periféricos no se encuentran alterados(90).

En ambos casos el estudio histopatológico cutáneo revela una vasculopatía trombótica marcada de los vasos dermo-hipodérmicos, extravasación hemática y una llamativa ausencia o escasez de células inflamatorias perivasculares.

Figura 14: Púrpura acral en un caso de sepsis por *Streptococcus pneumoniae* complicada con CID



Exantemas toxigénicos

En el contexto de un paciente séptico pueden producirse exantemas mediados por la liberación de toxinas bacterianas. Algunas toxinas actúan como superantígenos capaces de producir una activación linfocitaria desproporcionada y la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa). Esta “tormenta” de citoquinas es la responsable del síndrome de fuga capilar que caracteriza clínicamente a las enfermedades graves mediadas por superantígenos(91). El prototipo de enfermedad mediada por este tipo de toxinas es el síndrome del shock tóxico, de origen estafilocócico o estreptocócico. Los síndromes mediados por superantígenos combinan manifestaciones cutáneas y sistémicas, aunque no todos los pacientes desarrollan toxicidad extracutánea en la misma medida.

- Síndrome del shock tóxico estafilocócico (SSTE): los primeros casos en niños se documentaron en el año 1978, aunque fue en la década de los 80 cuando alcanzó su máxima difusión al relacionarse con el uso de tampones absorbentes en mujeres durante la menstruación. En la mayor parte de estos casos se identificaron cepas de *Staphylococcus aureus* productores de exotoxina pirogénica C o enterotoxina F (posteriormente denominada TSST-1). En la actualidad, tras la eliminación de los tampones muy absorbentes y la implementación de medidas higiénicas, la mayor parte de los casos de SSTE se asocian con infección de herida quirúrgica, sinusitis, osteomielitis, quemaduras e infección ginecológica, siendo responsables en más del 50% de los casos no menstruales otras enterotoxinas estafilocócicas. Clínicamente se caracteriza por la aparición aguda de fiebre y exantema. Se trata de un eritema difuso, habitualmente morbiliforme, que afecta inicialmente a las regiones periorificiales y se extiende en sentido caudal. En las mucosas existe hiperemia y las papilas

linguales suelen tornarse prominentes. En su evolución (1-2 semanas) se aprecia descamación laminar, de predominio en las regiones acrales. De forma menos frecuente, esta erupción puede presentarse como un exantema escarlatiniforme o pustuloso. La mayor parte de los pacientes asocia astenia, mialgias, síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea) y letargia(92).

- Síndrome similar al shock tóxico de origen estreptocócico: su primera descripción corresponde al año 1987 y se realizó por analogía con el SSTE. A diferencia de éste, donde la infección estafilocócica puede ser moderada o grave, se asocia a infecciones invasivas por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A (infecciones profundas de piel y tejidos blandos, infección de herida quirúrgica o infecciones pélvico-obstétricas, entre otras). Con menor frecuencia se han documentado casos relacionados con cepas de estreptococos del grupo C o G capaces de producir exotoxinas pirógenas(93). El exantema es similar al del SSTE y el resto del cuadro clínico puede ser indistinguible. Sin embargo, en los casos de origen estreptocócico, el foco infeccioso inicial se encuentra con mayor probabilidad en la piel y los tejidos blandos.

Lesiones cutáneas secundarias por contigüidad

Las principales formas de afectación cutánea a partir de un foco infeccioso extracutáneo adyacente se producen en el seno de infecciones bacterianas. El origen de la infección suele ser articular, óseo o visceral(94). Sus principales manifestaciones clínicas incluyen la celulitis (Figura 15), los abscesos subcutáneos, la fascitis y la tromboflebitis séptica. En algunos casos resulta complicado diferenciar si estas manifestaciones suponen la puerta de entrada inicial o son el resultado de una infección subyacente.

Figura 15: Celulitis por contigüidad (artritis séptica subyacente y sepsis por *Staphylococcus aureus*)



3. CARENCIAS DE LA LITERATURA

El estudio de las manifestaciones cutáneas asociadas a procesos sistémicos constituye uno de los apartados con mayor desarrollo bibliográfico en la literatura dermatológica. Así, existen tratados completos dedicados en exclusiva a la descripción de los signos propios de las endocrinopatías, la hepatopatía crónica o a las dermatosis de origen paraneoplásico. Sin embargo, a pesar de que la piel constituye un órgano accesible para la exploración, no hemos encontrado trabajos publicados que se centren en la descripción de las manifestaciones cutáneas asociadas a la sepsis de forma general o sistemática. La mayor parte de los estudios disponibles se encuentran focalizados en el agente causal de la sepsis y en su asociación a cuadros dermatológicos concretos. Es el caso de *Pseudomonas aeruginosa* y del ectima gangrenoso, entre otros(8, 95-97). Múltiples casos clínicos aislados describen de forma anecdótica los signos cutáneos asociados a determinados agentes causantes de sepsis como *Moraxella* sp(98), *Citrobacter* sp(99), *Escherichia coli*(100), *Corynebacterium jeikeium*(101), *Streptococcus pneumoniae*, (102) o *Klebsiella pneumoniae*(103). En un intento por agrupar estas manifestaciones, Musher DM publicó en 1989 una revisión sobre los cuadros dermatológicos asociados a la sepsis de origen bacteriano, en la que se definían entidades propias por sus características clínicas y su mecanismo fisiopatológico. Sin embargo, en ella no se documentaba la frecuencia de estos hallazgos o el pronóstico que su presencia confería(104). Del mismo modo, la mayor parte de las descripciones incluyen hallazgos bien definidos clínica e histopatológicamente en estudios previos (ectima gangrenoso o meningococemia crónica), quedando excluidos otros signos menos específicos, pero probablemente no menos frecuentes en la práctica clínica habitual, como la púrpura, los exantemas o las lesiones nodulares, cuya contribución al pronóstico del paciente séptico se desconoce. En este sentido, sí existe bibliografía sobre los hallazgos cutáneos específicos de la endocarditis infecciosa y de las

manifestaciones que suponen la puerta de entrada para bacterias causantes de endocarditis(30, 105). El grupo francés para el estudio de la endocarditis infecciosa (*Association Pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse*) realizó en 2014 un estudio prospectivo en el que se analizaban las descripciones clínicas correspondientes a los signos dermatológicos clásicos de la endocarditis: nódulos de Osler, manchas de Janeway, púrpura y hemorragias conjuntivales. En este trabajo encontraron que el 11.9% de los pacientes presentaban manifestaciones cutáneas secundarias a la endocarditis y que en ellos el riesgo de complicaciones extracardíacas era superior, concretamente, en relación a los embolismos sépticos cerebrales. Sin embargo, en este estudio no se realizó una exploración sistemática de la superficie cutánea en todos los pacientes y los hallazgos documentados correspondían a descripciones realizadas por médicos no dermatólogos. Ambos aspectos podrían subestimar la incidencia real de los signos cutáneos asociados a la endocarditis infecciosa. Además, este trabajo carece de una correlación clínico-patológica de las manifestaciones cutáneas, lo que le resta valor en su contribución al estudio de su fisiopatología(106).

Otro aspecto poco aclarado en la literatura actual es la relevancia de las manifestaciones cutáneas en el diagnóstico etiológico precoz de la sepsis o la evaluación del riesgo de sepsis en el caso de que éstas se presenten con anterioridad. Kingston ME et al. resumieron en 1986 los signos cutáneos clave en el diagnóstico de las infecciones potencialmente letales. En esta revisión, clasificaron los hallazgos cutáneos desarrollados de forma precoz y tardía en el contexto de una infección grave. En ambos grupos, revisaron las características clínico-microbiológicas e histopatológicas de cuadros como la gangrena periférica simétrica, el ectima gangrenoso, el eritema multiforme, las lesiones vesículo-ampollares, los nódulos o los exantemas maculares, correlacionando estos hallazgos con la positividad o negatividad del examen microscópico directo procedente de las muestras cutáneas(107). Desgraciadamente, al tratarse de un

estudio realizado hace más de 30 años, no incorpora técnicas de diagnóstico microbiológico rápido y sensibles, más allá de la tinción Gram u otras tinciones para el examen microscópico directo.

En cuanto a las lesiones cutáneas primarias como causa de sepsis se han publicado fundamentalmente casos clínicos aislados en pacientes que presentan alteraciones graves de la superficie cutánea, como las enfermedades ampollares de origen autoinmune(108), la micosis fungoide(109) o la enfermedad de Darier(110). En el caso de la dermatitis atópica los estudios realizados engloban un volumen superior de pacientes y se han centrado en el riesgo de desarrollo de endocarditis infecciosa, tanto en pacientes con cardiopatías estructurales basales como en sujetos sanos(30, 31, 111).

En resumen, la bibliografía disponible en este momento carece de información suficiente sobre la incidencia real de las lesiones cutáneas asociadas a la sepsis, sus principales agentes causales y su valor pronóstico. Dado que la sepsis representa un cuadro frecuente en la práctica clínica y que la exploración dermatológica es factible en la mayor parte de los casos, parece razonable intentar conocer la relación entre la patología cutánea y los eventos que condicionan la evolución de estos pacientes. Para ello, planteamos realizar un estudio que analice, desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, la presencia de las manifestaciones cutáneas en el paciente séptico, asunto no analizado de forma global hasta el momento. Como consecuencia de ello, pretendemos valorar el potencial impacto que suponen estos hallazgos desde un punto de vista pronóstico. Asimismo, y ante la ausencia absoluta de información sobre la participación actual de los dermatólogos en los circuitos de alerta de sepsis, hemos incorporado a este proyecto una encuesta prospectiva entre dermatólogos, que permita estimar esta situación en los centros hospitalarios españoles.

4. OBJETIVOS

1. Conocer desde un punto de vista cuantitativo el porcentaje de pacientes sépticos con participación cutánea
2. Caracterizar el tipo de manifestaciones en la piel que presenta el paciente séptico, como causa de la sepsis (primarias) o consecuencia de la misma (secundarias)
3. Describir y cuantificar los principales agentes etiológicos relacionados con las manifestaciones cutáneas en una cohorte de pacientes sépticos no sesgada por el área de ingreso
4. Valorar el potencial impacto que confiere la presencia de lesiones cutáneas en el pronóstico de la sepsis
5. Determinar la implicación actual de los dermatólogos en los sistemas de alerta de sepsis

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyó una selección aleatoria de los pacientes con hemocultivos positivos diagnosticados por el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón desde enero hasta diciembre del año 2019. Durante el período de estudio se recogieron las variables demográficas, clínicas y microbiológicas, así como los hallazgos exploratorios correspondientes a cada caso. La información de cada paciente se obtuvo del sistema informático de la historia clínica electrónica del hospital (HCIS) y del registro de imágenes del Servicio de Dermatología, en los casos en los que éstas se encontraban disponibles. Los datos obtenidos se incluyeron en los cuestionarios correspondientes a cada paciente con la codificación previa de los datos identificativos.

5.2. Centro del estudio

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un hospital público, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud, que atiende a una población superior a los 300,000 habitantes. Es hospital de referencia en algunas especialidades para más de un millón de personas y centro de referencia nacional (CSUR) para el tratamiento de once patologías complejas. El Hospital dispone de 1,259 camas instaladas, 39 Quirófanos para intervenciones programadas y 5 quirófanos para intervenciones urgentes y cuenta con servicios de urgencias diferenciadas: Ginecológica-Obstétrica, Infantil y Adultos. En él se realizan cada año más de 33,000 intervenciones y 16,000 procedimientos quirúrgicos fuera de quirófano, 250,000 urgencias, 5,000 partos, 900,000 consultas ambulatorias y 300 trasplantes de órganos y tejidos.

El servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas se encuentra constituido por un laboratorio de Microbiología Clínica de alta especialización y el área de Enfermedades Infecciosas, que proporciona atención específica a pacientes inmunodeprimidos, VIH, quirúrgicos o bajo cuidados críticos.

El servicio de Dermatología constituye un servicio médico-quirúrgico que atiende a más de 5,000 pacientes ambulatorios cada año. Cuenta con un área de hospitalización propia destinada a pacientes con dermatopatías complejas que requieren ingreso hospitalario y presta asistencia hospitalaria a otros pacientes ingresados en el centro. Cada año atiende, mediante el sistema de interconsulta hospitalaria y urgencias dermatológicas, a más de 3,000 pacientes, lo que posiciona a este servicio como referencia en la atención de las enfermedades dermatológicas del paciente hospitalizado.

5.3. Selección de la población de estudio

Se realizó una selección aleatoria de los episodios de bacteriemia/fungemias procedentes del registro de hemocultivos del Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. La aleatorización se llevó a cabo mediante el sistema OxMaR (*Oxford Minimization and Randomization*), *software* de código abierto y gratuito en línea.

5.3.1. Criterios de inclusión

- Edad superior a 18 años
- Pacientes con aislamiento microbiológico significativo en los hemocultivos recibidos, independientemente del servicio clínico o quirúrgico que los solicitase

- Criterios clínicos de sepsis (descrito en la historia clínica o al menos dos criterios en la evaluación rápida de fallo orgánico secuencial (qSOFA))

5.3.2. Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años
- Pacientes con hemocultivos positivos sin cumplir criterios clínicos de sepsis
- Información clínica insuficiente para cumplimentar el cuestionario del estudio
- Pacientes con lesiones cutáneas y de partes blandas desarrolladas durante la estancia hospitalaria pero que no estaban directamente relacionadas con la sepsis, o cuya relación no podía establecerse sin descartar otras entidades.

5.3.3. Definición de los grupos de estudio

Grupo A

- Grupo de pacientes con hemocultivos positivos en los que se describen lesiones cutáneas como causa o consecuencia de la sepsis.
- Se documentaron las variables demográficas, clínicas y microbiológicas desde la identificación de hemocultivos positivos y, posteriormente, su evolución hasta el alta hospitalaria o *exitus*.

Grupo B

- Grupo conformado por los pacientes con hemocultivos positivos en los que no se documentan lesiones de piel o partes blandas.
- Se recogieron las variables demográficas, clínicas y microbiológicas desde la identificación de hemocultivos positivos y, posteriormente, su evolución hasta el alta hospitalaria o *exitus*.

5.4. Caracterización y clasificación de las lesiones de piel y partes blandas

Las lesiones cutáneas y de partes blandas se clasificaron según su origen: primarias (consideradas la causa de la sepsis) y secundarias (desarrolladas durante el curso de la sepsis). Se excluyeron del análisis estadístico las lesiones cutáneas y de partes blandas desarrolladas durante la estancia hospitalaria pero que no estaban directamente relacionadas con la sepsis, o cuya relación no podía establecerse sin descartar otras entidades.

Las lesiones cutáneas primarias se categorizaron según la clasificación anatómica de las infecciones de la piel y los tejidos blandos(112, 113), añadiéndose las infecciones asociadas a úlceras crónicas y a la pérdida de integridad de las mucosas accesibles a la exploración.

Las lesiones cutáneas secundarias se dividieron en las siguientes categorías: púrpura, eritema/edema de piel y tejidos blandos, necrosis/úlceras, nódulos/abscesos supurativos, nódulos no supurativos (paniculitis), erupciones o exantemas maculopapulares, hiperemia/púrpura conjuntival, lesiones de la mucosa oral y ectima gangrenoso. La púrpura se subdividió en petequias/equimosis no acrales, petequias/equimosis acrales, púrpura palpable, vesículas/pústulas hemorrágicas y púrpura fulminante. Tres dermatólogos senior (diez o más años de experiencia clínica) realizaron la clasificación (RSF,

MBS, APP). Uno de ellos (APP) recogió y clasificó los hallazgos dermatológicos a partir de las fotografías clínicas archivadas en la base de datos del hospital, cuando estaban disponibles, o los descritos en las historias clínicas de cada paciente y los incluyó en los cuestionarios diseñados para cada episodio de sepsis del estudio. Se comprobó la concordancia entre la recogida de datos y la historia clínica en el 10,0% de los pacientes con sepsis y hemocultivos positivos que presentaban lesiones cutáneas y de partes blandas.

5.5. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se realizó sobre un total de 1,460 hemocultivos positivos obtenidos durante el año 2019 en nuestro centro. Se estableció una proporción esperable de lesiones cutáneas en pacientes con hemocultivos positivos del 9%, dato basado en el único estudio disponible en la literatura sobre la prevalencia global de las lesiones cutáneas en pacientes bacteriémicos publicado por Taquin et al(114) en el año 2019. Esta proporción esperable se ajustó a un error aceptado o precisión del 3% y un nivel de confianza del 95%. La herramienta empleada para la estimación del tamaño muestral, ajustada a los parámetros descritos, fue el programa WinEpi 2.0, WinEpi ©2006, Working in Epidemiology (disponible en <http://www.winepi.net/index.php>).

5.6. Descripción de las variables de estudio

5.6.1. Datos Demográficos

Edad, sexo, fecha de ingreso hospitalario, fecha de positividad de los hemocultivos, servicio responsable del ingreso (médico, quirúrgico, cuidados intensivos), especificación del servicio de ingreso.

5.6.2. Datos clínicos

Antecedentes de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica (reducción del aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m²), neoplasia sólida o hematológica, tratamiento quimioterápico (previo o activo), enfermedades autoinmunes, tratamiento inmunosupresor activo, tratamiento activo con fármacos biológicos, infección VIH, características de la infección VIH (carga viral, recuento de linfocitos T CD4 mediante citometría de flujo), trasplante de órgano sólido, fecha del trasplante, trasplante alogénico de médula ósea y fecha del trasplante.

5.6.3. Datos microbiológicos

Fecha de positividad de los hemocultivos; microorganismo aislado en los hemocultivos; origen de la sepsis (respiratorio, abdominal, urinario, piel y tejidos blandos, endovascular/asociado a catéter venoso central (CVC), sistema nervioso central (SNC), otros (ORL, articular...), origen desconocido).

5.6.4. Datos dermatológicos

Antecedentes dermatológicos (cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), melanoma, linfoma cutáneo, otros tumores cutáneos malignos, psoriasis, liquen plano, eccema, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, enfermedad ampollosa autoinmune, acné, rosácea, enfermedades de depósito (xantomas, amiloidosis, mucinosis), conectivopatías (lupus, dermatomiositis, esclerosis), enfermedad de injerto contra receptor (aguda/crónica), alopecia (areata, efluvio, cicatricial), otros; lesiones de piel y tejidos blandos como causa de sepsis (impétigo, ectima, erisipela/celulitis, fascitis necrotizante, foliculitis, forunculosis, absceso,

úlceras asociadas a insuficiencia vascular periférica, úlceras por presión/decúbito (UPP), mucositis, infección herpética activa o reciente (menos de una semana), otros; desarrollo de lesiones de piel y partes blandas durante la sepsis, tipo de lesiones (púrpura inflamatoria/oclusiva/hemostática), eritema/edema de piel y partes blandas, necrosis/úlceras, abscesos/nódulos supurativos, nódulos no supurativos (paniculitis), exantema morbiliforme (confluyente), exantema no confluyente, hiperemia conjuntival, lesiones en mucosa oral, ectima gangrenoso, otros); caracterización de la púrpura (petequias/equímisos acrales, no acrales, hemorragias subungueales, pápulas purpúricas/púrpura palpable, vesículas/pústulas hemorrágicas, nódulos purpúricos (lesiones sólidas, dermo-hipodérmicas, mayores de 1cm), PF/gangrena simétrica (púrpura acral + no acral + necrosis).

5.6.5. Datos generales de sepsis

Constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria), escala de coma de Glasgow, pruebas complementarias realizadas (radiología, anatomía patológica, estudios adicionales del laboratorio de Microbiología).

5.6.6. Evolución tras el alta hospitalaria o fallecimiento del paciente

Necesidad de ingreso en UCI (fecha de ingreso y fecha de alta). Fecha del alta hospitalaria y causa del alta: 1) Curación, 2) Mejoría, 3) *Exitus*, 4) Desconocido, 5) Ingresado en los 30 días posteriores.

5.7. Datos relativos a la participación de los dermatólogos en los sistemas de alerta de sepsis

Se diseñó una encuesta telemática de carácter prospectivo, activa durante el mes de octubre de 2021. El acceso a la misma se realizó de forma voluntaria en la modalidad identificada o anónima. La difusión de esta encuesta se realizó con el apoyo de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) a través de su *Newsletter* mensual, facilitándose un enlace de acceso directo al cuestionario. Con el objetivo de lograr la mayor difusión posible, el acceso a la encuesta fue compartido igualmente a través redes sociales (*Facebook*®) o plataformas de mensajería instantánea (*Whatsapp*®, *Telegram*®) donde participaban activamente grupos de dermatólogos españoles.

A través de una lista de 10 preguntas se recabaron los siguientes datos: categoría profesional en el servicio de dermatología correspondiente (médico interno residente, médico adjunto, jefe de servicio); datos de filiación (hospital, ciudad, comunidad autónoma); % de actividad habitual dedicada a la atención de pacientes hospitalizados (<10%, 10-30%, 30-50%, >50%); proporción de pacientes sépticos que valora cada mes sobre el total de hospitalizados; motivo habitual de interconsulta desde otros servicios en pacientes sépticos (contribución global al estudio del paciente séptico, determinación del posible origen cutáneo en casos de foco desconocido, otros motivos no relacionados con la sepsis); % de pacientes sépticos valorados donde existen lesiones en la piel y los tejidos blandos como origen de sepsis; % de lesiones cutáneas secundarias evidenciadas en los pacientes sépticos por los que recibe interconsultas; conocimiento sobre los microorganismos más frecuentemente implicados en las sepsis de los pacientes con lesiones cutáneas y hemocultivos positivos (estafilococos, estreptococos, *Escherichia coli*/otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*/*Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida albicans*/*Candida spp*, otros hongos, desconocido); frecuencia y motivos por los que realiza procedimientos

en los pacientes sépticos con lesiones cutáneas (anecdóticamente/cuando lo solicitan sus médicos responsables, anecdóticamente/cuando generan dudas al dermatólogo, aproximadamente en la mitad de los casos/cuando lo solicitan sus médicos responsables, aproximadamente en la mitad de los casos/cuando generan dudas al dermatólogo, prácticamente nunca por su baja rentabilidad); opinión del dermatólogo sobre el posible impacto pronóstico de las lesiones cutáneas relacionadas con la sepsis; opinión del dermatólogo sobre la utilidad de su contribución en la valoración del paciente séptico.

5.8. Definiciones

Hemocultivo (siempre referido a un set de cultivos): Volumen de sangre obtenido bajo condiciones asépticas, que se inocula en una o más botellas para aislamiento microbiológico.

Bacteriemia/fungemia significativa: Aislamiento de un microorganismo en una o más botellas de hemocultivos con significado clínico.

Bacteriemia/fungemia polimicrobiana: Aislamiento de más de un microorganismo significativo durante un episodio de bacteriemia.

Microorganismos contaminantes: Microorganismos clasificados como probables contaminantes (a menos que se demuestre su significado clínico): las especies de *Bacillus*, especies de *Corynebacterium* (excepto *Corynebacterium jeikeium*), especies de *Lactobacillus* y *Propionibacterium spp*, *estafilococos coagulasa negativos*. Los estreptococos del grupo *viridans* y *Clostridium perfringens* se consideran probables agentes patógenos sólo si

se recuperan en al menos 2 muestras, extraídos en sitios de punción diferentes y en el contexto clínico adecuado.

Bacteriemia (o fungemia) primaria: Aislamiento de un microorganismo en hemocultivos, sin un foco u origen identificado.

Bacteriemia (o fungemia) secundaria: Aislamiento de uno o más microorganismos en hemocultivos, en un paciente con un foco de infección conocido

La definición de sepsis se ha adaptado a las recomendaciones alcanzadas en el Tercer Consenso Internacional para definir la sepsis y el shock séptico (*"Sepsis-3"*)(15):

Sepsis: disfunción orgánica potencialmente letal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (los criterios de cribado empleados para la identificación rápida de pacientes con posibilidad de ingreso en UCI o con una mortalidad superior, se establecieron mediante el método *"QuickSOFA"*: frecuencia respiratoria: > 22 respiraciones/minuto, tensión arterial: tensión arterial sistólica < 100mmHg, escala de coma de Glasgow \leq 15 (alteración mental).

Disfunción orgánica: aumento de 2 puntos o más en el sistema SOFA (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*).

Shock séptico: subtipo de sepsis donde existe una alteración circulatoria, celular y metabólica profunda asociada a un alto riesgo de mortalidad. Estos pacientes pueden ser identificados clínicamente si presentan: hipotensión persistente que requiera vasopresores para mantener una

presión arterial media de 65mm Hg y un lactato sérico >2 mmol/L (18 mg/dL), a pesar de recibir medidas adecuadas de reposición de volumen.

Lesiones cutáneas primarias: lesiones de la piel y de los tejidos blandos consideradas como el origen de la sepsis.

Lesiones cutáneas secundarias: lesiones de la piel y de los tejidos blandos desarrolladas en el curso de la sepsis. Se excluyen las lesiones desarrolladas durante la estancia hospitalaria pero no directamente relacionadas con la sepsis, o cuya relación no puede establecerse sin descartar otras entidades.

Eritema/edema de piel y partes blandas: aumento de volumen/"inflamación" de la piel y de las partes blandas, generalmente acompañada de eritema (similar a la erisipela/celulitis) con afectación focal o múltiple. Se excluyen de esta definición las infecciones primarias de la piel o de los tejidos blandos (2).

Ectima gangrenoso: vesícula o pústula rodeada de un halo eritemato-purpúrico que progresa rápidamente hacia la necrosis y la ulceración. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y suelen encontrarse en las regiones genital, perineal, axilar o submamaria, o en las extremidades inferiores (15).

Púrpura *fulminans*: máculas y placas dolorosas, purpúricas, que progresan hacia la formación de escaras. Las lesiones afectan primero a la región distal de las extremidades con una rápida progresión proximal (13).

Mortalidad relacionada: Muerte ocurrida durante el período del tratamiento no atribuible a otra causa.

5.9. Aspectos éticos y protección de datos

5.9.1. Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) con fecha 30 de noviembre de 2020, acta 26/2020.

5.9.2. Protección de datos

El anonimato del paciente se mantendrá en todo momento por parte del investigador. Se guardarán todas las normas de seguridad y confidencialidad establecidas propias para este tipo de estudios.

El investigador asignará un código a cada paciente, que se corresponderá con el número de reclutamiento correlativo.

5.10. Análisis estadístico

Se realizó una base de datos que se analizó mediante el programa estadístico SPSS© (IBM SPSS Statistics 26.0). Un valor $p < 0,05$ indica que el resultado tiene significación estadística. Se consideraron los episodios individuales de sepsis en cada paciente para determinar la prevalencia global de las lesiones cutáneas en la población del estudio. Cuando un paciente sufrió varios episodios, cada uno se tomó como un evento distinto cuando estaba separado por al menos un mes o cuando los microorganismos aislados en los hemocultivos eran diferentes. A continuación, se realizaron análisis comparativos entre los pacientes con y sin lesiones cutáneas primarias y/o secundarias, teniendo en cuenta las comorbilidades de los pacientes, los microorganismos aislados en los hemocultivos, el origen de la sepsis, la duración media de la estancia hospitalaria, la duración media de la estancia en la UCI y el porcentaje de muertes relacionadas con la sepsis. Las variables cuantitativas se expresaron como la media y su

desviación estándar, cuando su distribución era normal. Cuando no se distribuyeron normalmente, se determinaron como la mediana y su recorrido intercuartílico. La comprobación de la no normalidad se realizó aplicando el test de Kolmogoro-Smimov. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o el rango con signo de Wilcoxon y se expresaron como media, DE e IC del 95%. Las comparaciones de las variables cualitativas se realizaron con la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher y se expresaron como número (%). Los gráficos que se presentan fueron realizados mediante el programa Google Sheets®, incluido dentro de las herramientas del paquete del programa de editores de documentos de Google®.

5.11. Limitaciones del estudio

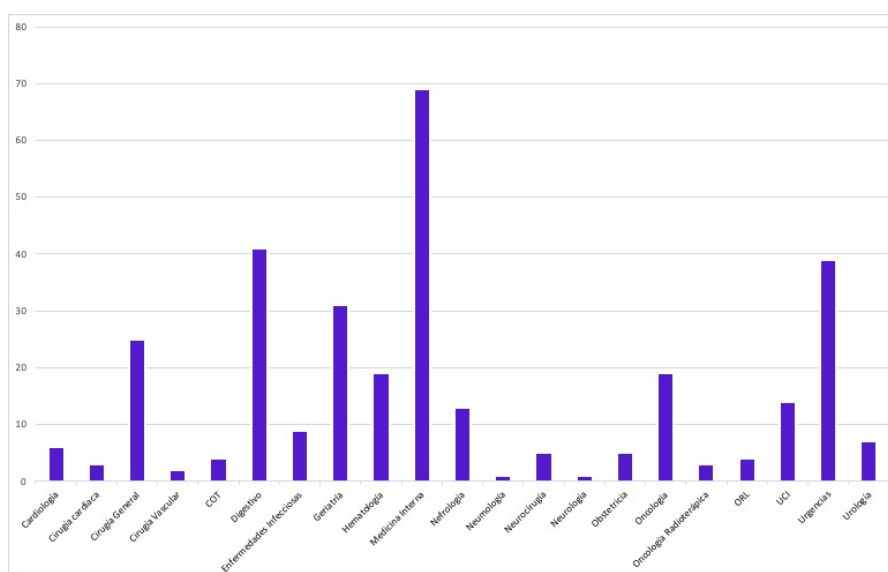
Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, su carácter retrospectivo dificulta la determinación del intervalo de tiempo en el que se desarrollaron las lesiones cutáneas, por lo que no es posible estimar el potencial valor predictivo de su identificación precoz. Por otro lado, las descripciones no fueron realizadas exclusivamente por dermatólogos y las observaciones documentadas en los informes clínicos por otros especialistas pueden haber subestimado la presencia de hallazgos cutáneos relevantes o ser confusas desde el punto de vista semiológico. Sin embargo, este estudio pretende acercarse a la práctica clínica habitual, donde los dermatólogos no participan sistemáticamente en los programas de alerta de sepsis. Nuestros hallazgos podrían servir de base para un estudio prospectivo con descripciones dermatológicas completas y detalladas, acompañadas de exámenes microbiológicos y/o patológicos adecuados para definir más específicamente los resultados obtenidos en el presente trabajo.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción general de la población de estudio

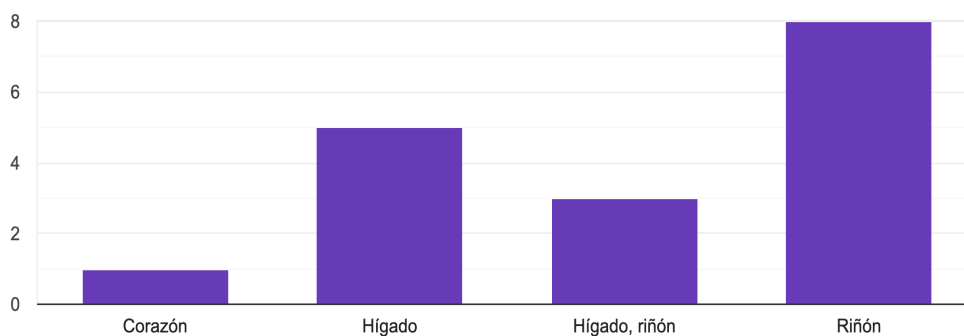
Durante el año 2019, el Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas detectó 1,460 episodios de bacteriemias en nuestro centro. De ellos, se seleccionaron aleatoriamente 400 episodios para el estudio, de los cuales se excluyeron 80 por diferentes motivos: contaminación por microorganismos sin importancia en el contexto clínico del paciente (n=24), eventos en pacientes < 18 años (n=40) y aquellos en los que no se cumplían criterios clínicos de sepsis según los datos descritos en las historias clínicas o cuya información clínica resultaba insuficiente (n=16). Finalmente, se incluyeron en el análisis retrospectivo 320 episodios de sepsis con hemocultivos positivos en 265 pacientes. La edad media de los participantes en el estudio fue de 66,1 años (19-97 años) y la relación hombre:mujer de 1,5:1. En el momento de la extracción de los hemocultivos, el 78,3% de los pacientes estaba ingresado en un servicio médico (entre ellos, el 12,3% en el servicio de urgencias), el 17,3% en el área quirúrgica y el 4,4% en la UCI. En la Figura 16 se detallan los ingresos por servicios clínicos.

Figura 16: Distribución de los ingresos por servicio clínico en el momento de la extracción de los hemocultivos



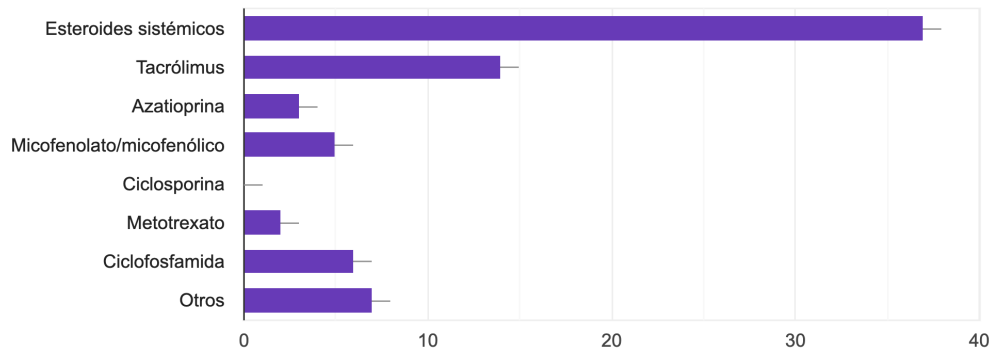
Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes *mellitus* (28,4%), la insuficiencia renal crónica (40,6%) y la presencia de cáncer activo (33,1%). El 33,1% de los pacientes presentaba enfermedad oncológica activa y el 16,3% había recibido tratamiento antineoplásico en el último mes. El 4,1% de la población de estudio se encontraba infectada por el VIH, con un recuento menor de 350 linfocitos CD4 en más de la mitad de los casos (54,5%). Un 5,3% de los pacientes era receptor de un trasplante de órgano sólido (TOS) y el 1,3% de un trasplante alogénico de médula ósea. En la Figura 17 se describen los distintos tipos de TOS.

Figura 17: Tipos de TOS en la población de estudio



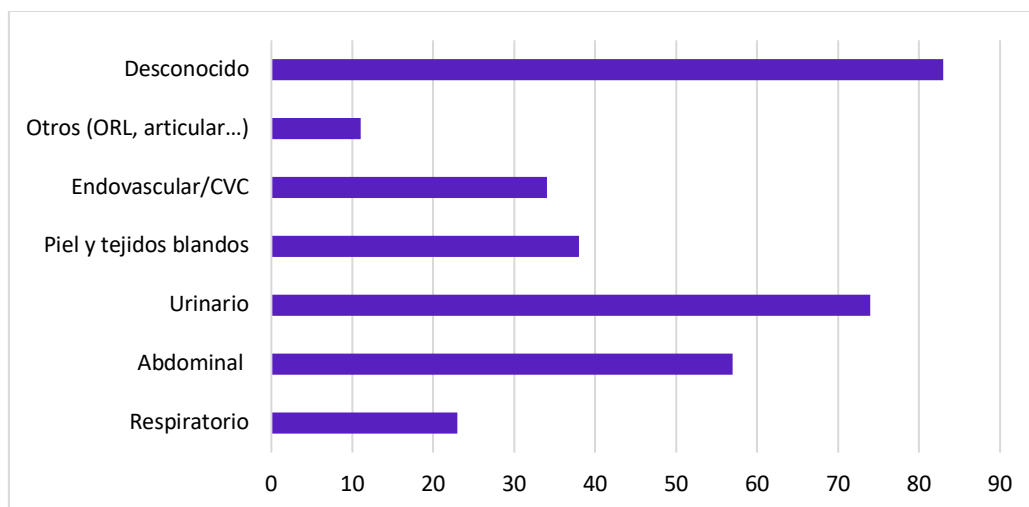
El 12,2% presentaba alguna enfermedad autoinmune y el 14,4% de todos los pacientes recibía tratamiento inmunosupresor (en la Figura 18 se detallan los inmunosupresores utilizados). El 1,5% de los pacientes había sido tratado con un fármaco biológico (2 casos con rituximab, 1 caso con vedolizumab, 1 caso con tocilizumab).

Figura 18: Distribución de los fármacos empleados en los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor



El origen de la sepsis pudo determinarse en el 74,1% de los episodios: las infecciones del tracto urinario fueron la causa más frecuente (31,2%), seguidas de las abdominales (24,1%) y de las IPPB (16,0%). En la Figura 19 se describe la participación de cada foco y el número de episodios sin un origen identificable.

Figura 19: Origen de la sepsis en la población de estudio (nº de episodios)



En cuanto a la etiología, la bacteriemia monomicrobiana representó el 87,5% de todos los episodios. Los organismos grampositivos fueron los agentes causantes del 38,4% de esos episodios, los gramnegativos del 55,3%, los anaerobios del 2,8% y los hongos del 3,4%.

El 61.8% de los pacientes había realizado alguna consulta en dermatología en los últimos 5 años, de los que más de una cuarta parte (26.8%) había sido diagnosticado de CCNM. Entre otros antecedentes dermatológicos destacaba la presencia de eccema/dermatitis atópica en el 6.5% de los pacientes, psoriasis en el mismo porcentaje y linfoma cutáneo de células T en el 0.8% de los casos.

En 22 episodios (6,9% del total de la población estudiada), la exploración de la piel fue realizada por dermatólogos, mientras que en el resto de los casos las descripciones clínicas fueron realizadas por otros especialistas (internistas, infectólogos, intensivistas, etc.). Las intervenciones de los dermatólogos se realizaron principalmente en pacientes con lesiones cutáneas secundarias (diagnóstico de lesiones secundarias en n=20, el 35,1% de estos episodios).

6.2. Perfil clínico y microbiológico de los pacientes sépticos con afectación cutánea

Se documentaron lesiones cutáneas, primarias o secundarias, en 83/320 episodios de sepsis con hemocultivos positivos (25,9%). Las enfermedades subyacentes de estos pacientes se resumen en la Tabla 8. En 38 episodios de sepsis (11,9%) las lesiones cutáneas fueron la causa de la sepsis, mientras que en 57 episodios las lesiones cutáneas se desarrollaron de forma secundaria (17,8%). En 12 casos la piel se vio afectada de forma primaria y secundaria.

Tabla 8: Características clínicas de los pacientes con lesiones cutáneas frente a los que no presentaban compromiso de la piel

Características	Lesiones cutáneas (primarias y/o secundarias) (n=83)	No lesiones cutáneas (n=237)	<i>p</i>
Edad (años), media ± DE	67.7 ± 16.96	68.9 ± 16.16	0.68
Hombre/mujer	59.0%/41.0%	58.6%/41.4%	1.00
Antecedentes médicos			
Diabetes <i>mellitus</i>	21.7% (18)	30.8% (73)	0.12
IRC	32.5% (27)	43.5% (103)	0.09
Enfermedad autoinmune	3.6% (3)	15.3% (36)	0.03
VIH	3.6% (3)	4.2% (10)	1.00
Enfermedad oncológica			
Activa	61.4% (51)	23.2% (55)	<0.00
Pasada (>5años)	3.6% (3)	8.0% (19)	0.21
No	34.9% (29)	68.8% (163)	<0.00
TOS	4.8% (4)	5.5% (13)	1.00
TPH alogénico	0	1.7% (4)	0.57
Quimioterapia			
Activa	55.4% (46)	2.5% (6)	<0.00
Pasada	3.6% (3)	7.2% (17)	0.30
No	41.0% (34)	90.3% (214)	<0.00
Tratamiento inmunosupresor	3.6% (3)	19.0% (45)	<0.00
Fármacos biológicos	0	2.5% (6)	0.34

DE: desviación estándar; IRC: insuficiencia renal crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

Entre las IPPB, la celulitis fue la afección más frecuentemente descrita (18,3%), seguida de las infecciones asociadas a las úlceras de las extremidades inferiores por insuficiencia vascular periférica (15%) y las úlceras por presión (10%). En la Tabla 9 se muestran los diferentes tipos de infecciones con origen en la piel y los tejidos blandos causantes de sepsis en la población del estudio.

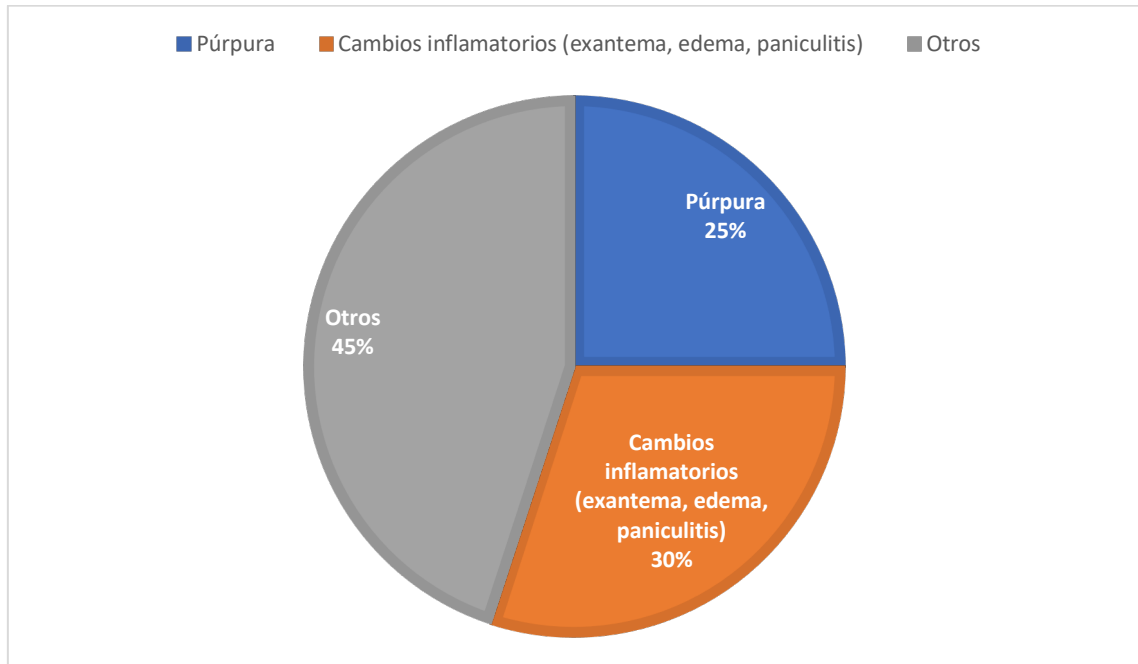
Tabla 9: Tipo de infecciones primarias de la piel y los tejidos blandos en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos

Tipo de lesión	Nº de episodios (%)
Impétigo/ectima	3 (7.9)
Erisipela/celulitis	11 (28.9)
Absceso (infección supurativa)	4 (10.5)
Úlceras asociadas a insuficiencia vascular periférica	6 (15.8)
UPP	9 (23.7)
Lesiones en mucosas	2 (5.3)
Otros	3 (7.9)
Total	38

UPP: úlceras por presión/decúbito

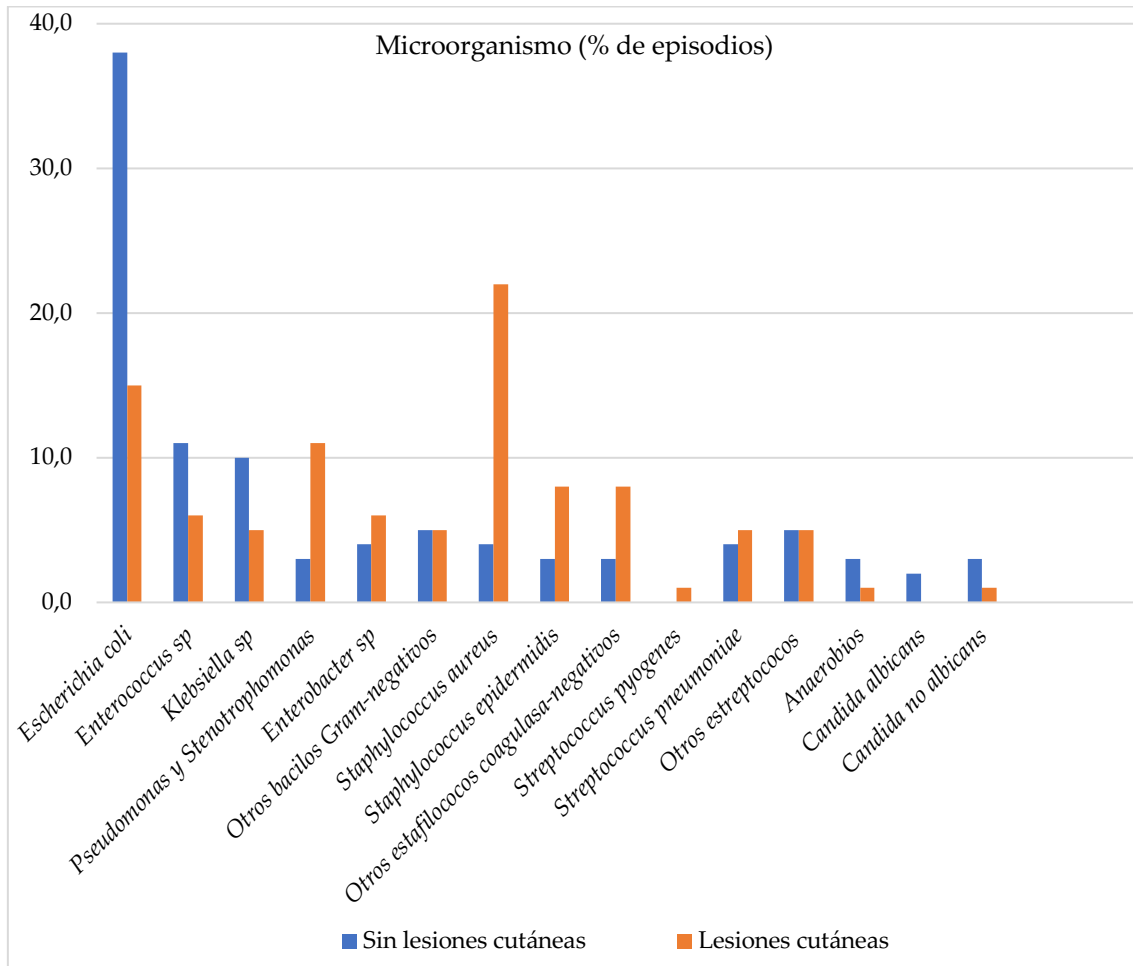
Las lesiones cutáneas secundarias más frecuentemente descritas en las historias clínicas fueron los cambios inflamatorios de la piel (30%) y la púrpura (25%). El resto de los hallazgos cutáneos secundarios fueron lesiones mucosas, úlceras y necrosis. La Figura 20 muestra la proporción de manifestaciones cutáneas secundarias desarrolladas en el curso de la sepsis.

Figura 20: Distribución general de las lesiones cutáneas secundarias en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos



En el conjunto de la población con afectación cutánea el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus aureus* (18 episodios, 21,7%), seguido de *Escherichia coli* (12 episodios, 14,5%) y *Pseudomonas sp/Stenotrophomonas sp* (9 episodios, 10,8%). En la Figura 21 se describen los agentes aislados en los hemocultivos en el grupo de los pacientes sépticos con afectación cutánea frente a los que no presentaron hallazgos en la piel o los tejidos blandos (referido a las bacteriemias/fungemias monomicrobianas).

Figura 21: Microorganismos aislados en los hemocultivos de los pacientes con compromiso cutáneo frente a los que no lo presentaron



6.3. Comparación de los casos con afectación cutánea frente a los que no la presentaron

Como se ha mencionado, se compararon los pacientes que presentaban lesiones cutáneas (n=83) frente a los que no (n=237) (Tabla 8). No hubo diferencias significativas en parámetros como la edad, el sexo o las enfermedades subyacentes, con la excepción de los pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico activo. En este subgrupo, la afectación cutánea fue más frecuente que en el resto de sujetos ($p \leq 0,0001$). En cambio, los pacientes sépticos con enfermedades autoinmunes y los sometidos a tratamiento inmunosupresor

mostraron una menor frecuencia de lesiones cutáneas ($p=0,03$ y $p \leq 0,0001$, respectivamente). También se observó una mayor prevalencia de afectación cutánea en las sepsis causadas por *Staphylococcus aureus* ($p=0,0001$), estafilococos coagulasa-negativos ($p=0,036$) y *Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia* ($p=0,005$). En cambio, las lesiones cutáneas se presentaron en una menor proporción en las sepsis relacionadas con *E coli* ($p=0,0001$), *Enterococcus* sp ($0,019$) o *Klebsiella* sp ($p=0,016$).

6.4. Evolución de los pacientes sépticos con afectación cutánea frente a los pacientes sépticos sin lesiones cutáneas

En este estudio se comparó la duración media de la estancia hospitalaria entre los pacientes con afectación cutánea y los que no la tenían, teniendo una estancia hospitalaria significativamente mayor el grupo de pacientes con lesiones cutáneas (37,58 días frente a 27,82 días, $p=0,023$). El análisis bivariante mostró los siguientes factores estadísticamente significativos asociados a una mayor estancia hospitalaria: insuficiencia renal ($p=0,01$), infección por VIH ($p=0,04$), ingreso en UCI ($p<0,0001$), muerte relacionada con la sepsis ($p=0,003$) y presencia de lesiones cutáneas primarias y/o secundarias ($p=0,020$).

El 27,7% de los pacientes con afectación cutánea requirió ingreso en la UCI, con una estancia media de 13,52 días (frente al 14,8% del grupo sin afectación cutánea). Al estudiar la mortalidad por sepsis en los primeros 30 días tras el diagnóstico, el 18,1% de los pacientes con lesiones cutáneas falleció (15 pacientes). Al comparar la mortalidad de este grupo con la de los pacientes sin lesiones cutáneas, se observó un aumento de la mortalidad en los primeros ($p=0,024$). Los datos relativos a la estancia hospitalaria, el ingreso en la UCI y la mortalidad en ambos grupos se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Evolución de los pacientes con afectación cutánea frente a los que no presentaron lesiones en la piel

Características	Lesiones cutáneas (primarias y/o secundarias) (n=83)	No lesiones cutáneas (n=237)	<i>p</i>
Estancia hospitalaria (días), media ± DE	37.5 ± 50.27	27.57 ± 45.24	0.020
% ingresos (nº) y estancia (días) en UCI, media ± DE	27.7% (23) 13.52± 22.54	14.8% (35) 20.31± 62.73	0.917
Mortalidad relacionada con la sepsis (30 días)	18.1% (15)	11.1 % (26)	0.024

DE: desviación estándar; UCI: unidad de cuidados intensivos

6.5. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes sépticos que desarrollaron lesiones cutáneas secundarias

Se documentaron lesiones cutáneas secundarias en 57/320 episodios de sepsis con hemocultivos positivos (17,8%) en pacientes adultos. Las enfermedades subyacentes de los pacientes con lesiones cutáneas secundarias se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Características clínicas de los pacientes con lesiones cutáneas secundarias frente a los que no las desarrollaron

Característica	Lesiones cutáneas secundarias (n=57)	No lesiones secundarias (n=263)	<i>p</i>
Edad (años), media ± DE	67.77 ± 16.41	68.77 ± 16.37	0.67
Hombre/mujer	63.2%/36.8%	57.8%/42.2%	0.55
Antecedentes médicos			
Diabetes <i>mellitus</i>	31.6% (18)	27.8% (73)	0.62
IRC	47.4% (27)	39.2% (103)	0.29
Enfermedad autoinmune	5.3% (3)	13.7% (36)	0.11
VIH	5.3% (3)	3.8% (10)	0.70
Enfermedad oncológica			
Activa	43.9% (25)	30.8% (81)	0.06
Pasada (>5años)	5.3% (3)	6.5% (17)	1.00
No	50.9% (29)	62.0% (163)	0.13
TOS	7.0% (4)	4.9% (13)	0.51
TPH alogénico	0	1.5% (4)	1.00
Quimioterapia			
Activa	35.1% (20)	12.2% (32)	<0.00
Pasada	5.3% (3)	6.5% (17)	1.00
No	59.6.% (34)	81.4% (214)	<0.00
Tratamiento inmunosupresor	5.3% (3)	17.1% (45)	0.02
Fármacos biológicos	0	2.3% (6)	0.59

Tabla 11 (cont.): Características clínicas de los pacientes con lesiones cutáneas secundarias frente a los que no las desarrollaron

Características	Lesiones cutáneas secundarias (n=57)	No lesiones secundarias (n=263)	<i>p</i>
Origen de la sepsis			
IPPBs	21.1% (12)	9.9% (26)	0.018
Respiratorio	14.0% (8)	5.7% (15)	0.027
Abdominal	8.8% (5)	19.8% (52)	0.049
Urinario	8.8% (5)	26.2% (69)	0.005
Endovascular/CVC	10.5% (6)	10.6% (28)	>0.05
Otros (ORL, articular...)	5.2% (3)	3.0% (8)	>0.05
Desconocido	31.6% (18)	24.7% (65)	>0.05
Estancia hospitalaria (días), media ± DE	38.58 ± 50.05	28.34 ± 45.87	0.119

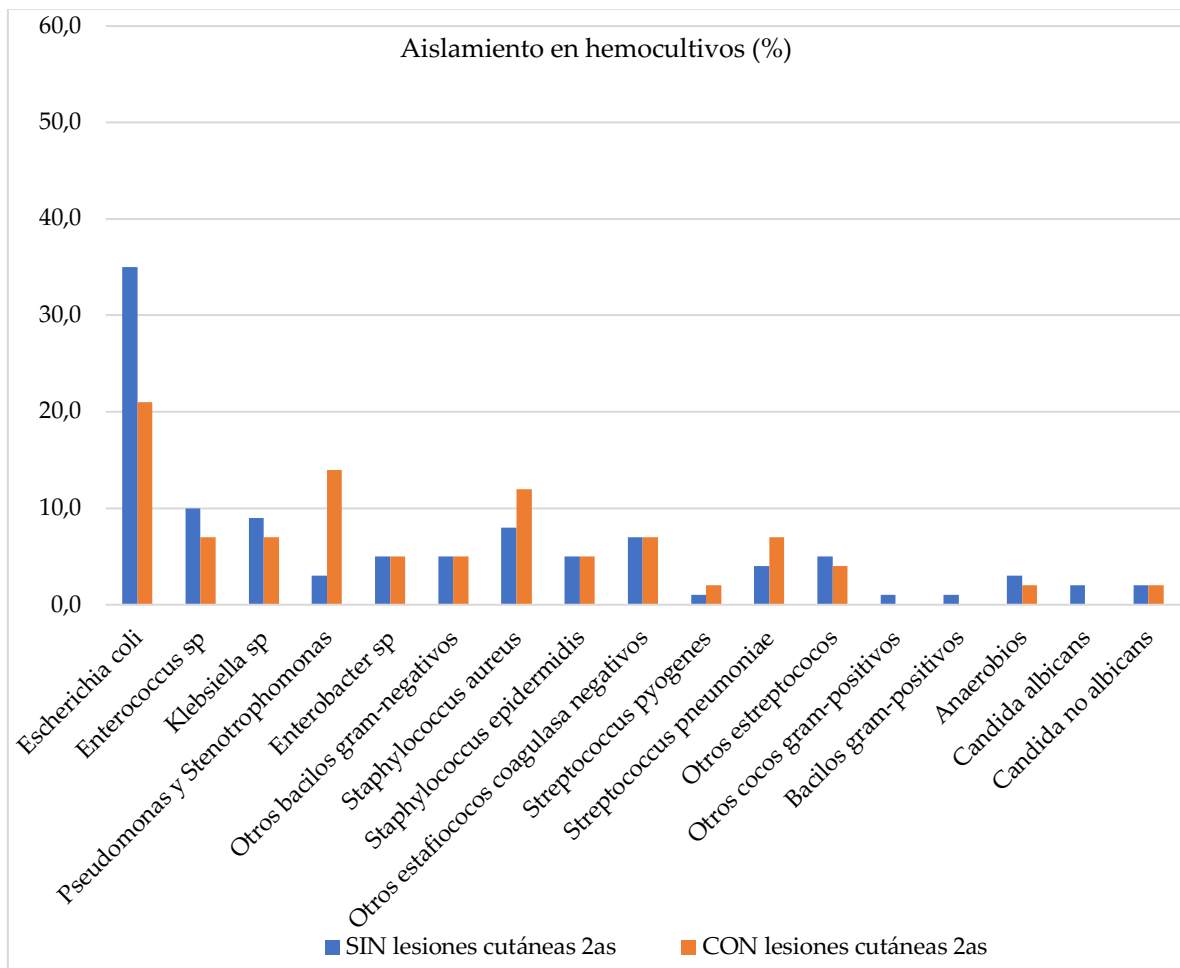
DE: desviación estándar; IRC: insuficiencia renal crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; IPPBs: infecciones de la piel y los tejidos blandos; CVC: catéter venoso central; ORL: otorrinolaringológico

El origen de la sepsis pudo ser determinado en el 68.4% de los episodios. Las IPPB (21,1%), las infecciones del tracto respiratorio inferior (14,0%) y las asociadas a catéteres endovasculares (10,5%) fueron las causas más frecuentes de sepsis en este subgrupo de pacientes.

Los microorganismos encontrados en los hemocultivos de los pacientes con lesiones cutáneas secundarias fueron grampositivos en el 59,6% de los episodios, gramnegativos en el 36,8%, anaerobios en el 1,8% y hongos en el 1,8%. La Figura 22 muestra la distribución de los microorganismos aislados en los

hemocultivos de los pacientes sépticos con lesiones cutáneas secundarias frente a los que no las desarrollaron.

Figura 22: Aislamiento en los hemocultivos de los pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas en el transcurso de la sepsis (secundarias) frente a los que no lo hicieron



6.6. Clasificación dermatológica de las lesiones cutáneas secundarias

La mayoría de las lesiones se agruparon en cinco patrones clínicos básicos: púrpura, eritema/edema de piel y partes blandas (EEPPB), erupciones maculopapulares, necrosis/úlceras y lesiones de la mucosa oral (Tabla 12).

Tabla 12: Manifestaciones cutáneas secundarias desarrollados durante la sepsis

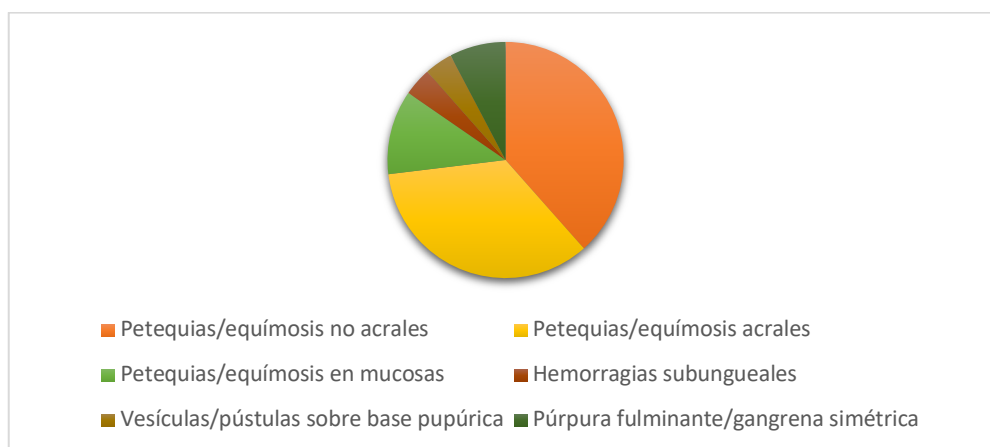
Tipo de lesión cutánea	Nº de episodios (%)
Púrpura	22 (35.5)
Eritema/edema de piel y tejidos blandos	16 (25.8)
Exantemas máculo-papulares	7 (11.3)
Necrosis/úlceras	6 (9.7)
Lesiones en la mucosa oral	5 (8.1)
Nódulos subcutáneos (no supurativos y abscesos)	3 (4.8)
Ectima gangrenoso	2 (3.2)
Hiperemia conjuntival	1 (1.6)
Total	62

La púrpura fue la forma de afectación cutánea secundaria más frecuente (35,5%) en este estudio, con una distribución acral y no acral similar (34,6% frente a 38,5%, respectivamente, Figura 23). En el resto de episodios en los que se produjo púrpura (26,9%), se registraron casos aislados de petequias o equimosis en la mucosa oral, hemorragias subungueales o vesículas/pústulas hemorrágicas (Figura 24). Únicamente se documentaron dos episodios de púrpura fulminante, lo que podría deberse a la exclusión de los casos pediátricos de este estudio, donde una de sus principales causas, la sepsis meningocócica, no está representada.

Figura 23: A: púrpura retiforme de distribución no acral. B: petequias acrales y equimosis



Figura 24: Características de las lesiones purpúricas documentadas en el transcurso de la sepsis



El segundo hallazgo más frecuentemente descrito fue el eritema/edema de piel y tejidos blandos (EEPPB), presente en el 25,8% de los casos con compromiso cutáneo secundario. Este tipo de afectación se describía en las superficies articulares, cuando había un foco de artritis séptica subyacente, a lo largo de los trayectos vasculares o en forma de placas similares a la celulitis (Figura 25), en ocasiones múltiples. Estos hallazgos se consideraron secundarios a la sepsis cuando se descartó un foco primario de celulitis o erisipela en los informes clínicos, cuando no había evidencia de ruptura primaria de la piel, cuando las lesiones eran múltiples o bilaterales y no se encontraron otras causas que explicaran su aparición. Del mismo modo, la tromboflebitis superficial tras la canalización de una vía venosa periférica no se registró como parte de este hallazgo. Tampoco las descripciones de las piernas en las que existieran claros antecedentes de insuficiencia venosa crónica o dermatitis de estasis.

Figura 25: Eritema/edema de piel y tejidos blandos: A: Sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*. B: Sepsis por *Staphylococcus aureus* (artritis séptica subyacente)



El tercer patrón clínico en frecuencia fueron las erupciones maculopapulares (11,3%), consistentes en exantemas que se extendían en sentido cefalocaudal, en los que no se pudo establecer una clara relación farmacológica ni una etiología viral. Aunque estos hallazgos son difíciles de definir en un estudio retrospectivo, su desarrollo en un número considerable de casos hizo necesario incluirlos en el registro.

El cuarto patrón clínico más frecuente correspondió a áreas de necrosis tisular y úlceras (9,7%), hallazgos que podrían estar relacionados con una vasculopatía séptica avanzada (Figura 26).

Figura 26: Necrosis distal en un caso de sepsis por *Staphylococcus aureus*



La quinta forma clínica documentada fue la afectación de la mucosa oral, que se presentó como hiperemia orofaríngea, petequias, restos hemorrágicos (Figura 27) o erosiones labiales no herpéticas (8,1%).

Figura 27: Restos hemorrágicos en la mucosa yugal (sepsis por *Streptococcus* sp)



El resto de las lesiones, no clasificadas dentro de los cinco patrones descritos anteriormente, fueron paniculitis no supurativas, abscesos metastásicos, petequias conjuntivales o cuadros clínicos específicos como el ectima gangrenoso (Figura 28). Éste último sólo se notificó en dos episodios de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.

Figura 28: Ectima gangrenoso (sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*)



6.7. Factores de riesgo de afectación cutánea secundaria en pacientes sépticos con hemocultivos positivos

Se realizaron comparaciones entre los pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas durante los episodios de sepsis (n=57) frente a los que no lo hicieron (n=263). No hubo diferencias significativas en parámetros como la edad, el sexo o las enfermedades subyacentes, con la excepción de los pacientes con cáncer que

recibían quimioterapia activa. En esos pacientes, las lesiones cutáneas secundarias se desarrollaron con mayor frecuencia que en el resto de los sujetos ($p \leq 0,0001$). También se observó una mayor prevalencia de lesiones cutáneas secundarias en las sepsis originadas en el tracto respiratorio inferior ($p = 0,027$) o en las IPPB ($p = 0,018$), así como en las sepsis causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Stenotrophomonas maltophilia* ($p = 0,001$). En cambio, las lesiones cutáneas secundarias fueron menos probables en las sepsis de origen abdominal ($p = 0,049$) o urinario ($p = 0,005$), así como en las sepsis relacionadas con *E coli* ($p = 0,047$).

6.8. Evolución de los pacientes sépticos con lesiones cutáneas secundarias frente a los pacientes sépticos que no las desarrollaron

La estancia hospitalaria media de los pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas secundarias fue de 38,58 días (mediana de 20 días, rango de 1 a 238 días) frente a los 28,57 días (mediana de 13,50 días, rango de 1 a 363 días) de los pacientes sin lesiones cutáneas secundarias ($p = 0,119$).

En promedio, el 28,1% de los pacientes sépticos con lesiones cutáneas secundarias requirió ingreso en la UCI (duración media de la estancia de 8,88 días) en comparación con el 16,0% de los sépticos sin lesiones cutáneas secundarias ($p = 0,694$).

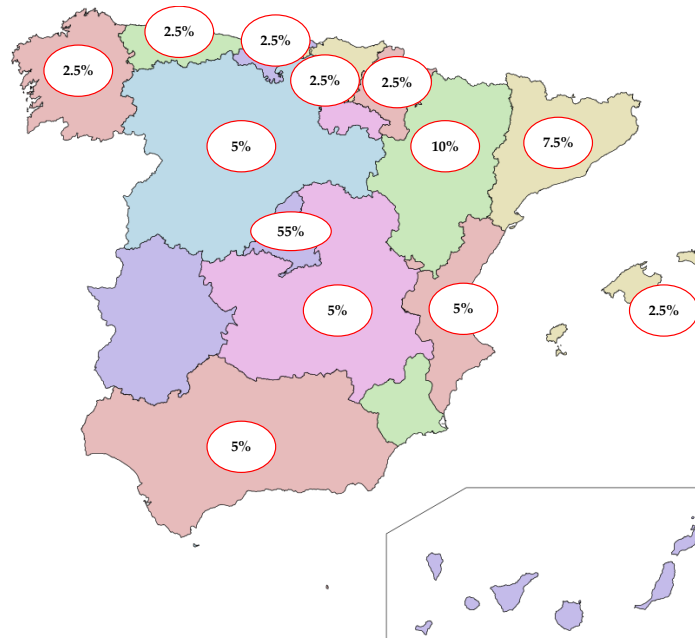
La mortalidad relacionada entre los pacientes sépticos con y sin lesiones cutáneas fue del 21,1% ($n=10$) y del 11,0% ($n=24$) ($p = 0,108$), respectivamente.

6.9. Participación de los dermatólogos en la valoración del paciente séptico

La encuesta realizada incluyó una muestra de 82 dermatólogos y médicos residentes de dermatología con actividad profesional habitual en el ámbito

hospitalario público y/o privado de 31 centros españoles. La participación por Comunidades Autónomas se muestra en la Figura 29.

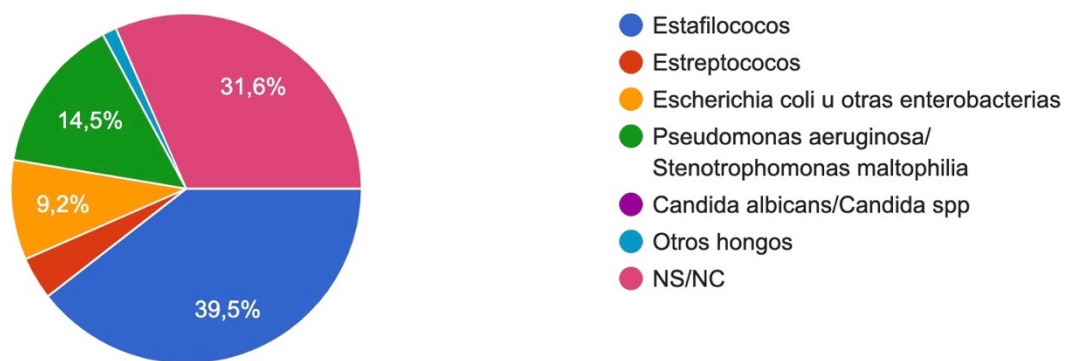
Figura 29: % de participación en la encuesta por comunidades autónomas



Más de la mitad de los participantes (56.3%) fueron médicos adjuntos, un 28.7% médicos internos residentes y un 15% jefes de servicio. El 58.8% de los médicos encuestados manifestaba atender ocasionalmente a pacientes hospitalizados, el 27.5% lo hacía de forma regular, pero en una baja proporción de su actividad, mientras que el 8.8% lo hacía de forma regular, empleando un 30-50% de su actividad normal. Menos del 10% se dedicaba de forma mayoritaria a la atención de pacientes hospitalizados (5%). La mayor parte de los dermatólogos encuestados (80%) afirmaba atender a un bajo porcentaje de pacientes sépticos o con infecciones invasivas graves cada mes (menos de un 10% de los pacientes hospitalizados con interconsulta a dermatología). Únicamente un 1.2% de los encuestados valoraba a más de un 30% de pacientes con patología infecciosa grave del total de interconsultas hospitalarias cada mes. Entre los motivos por los que otros profesionales médicos remitían interconsultas a

dermatología en pacientes sépticos, la valoración de posibles puertas de entrada a través de la piel en los casos de sepsis de origen desconocido, fue la respuesta más frecuente en más de la mitad de los encuestados (53.2%). Un 13.9% reconocía recibir consultas de otros compañeros como contribución al estudio global del paciente séptico, mientras que el 32.9% afirmaba que, habitualmente, el motivo de la interconsulta no estaba relacionado con la sepsis. Con respecto a la etiología de la sepsis, el 54% relacionaba a los estafilococos y a los bacilos gram-negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*/*Stenotrophomonas maltophilia*) con la presencia de lesiones cutáneas (39.5% y 14.5% respectivamente). La proporción de los distintos microorganismos se describe en la Figura 30.

Figura 30: Microorganismos habitualmente identificados en los pacientes sépticos con hemocultivos positivos y lesiones cutáneas valorados por dermatólogos



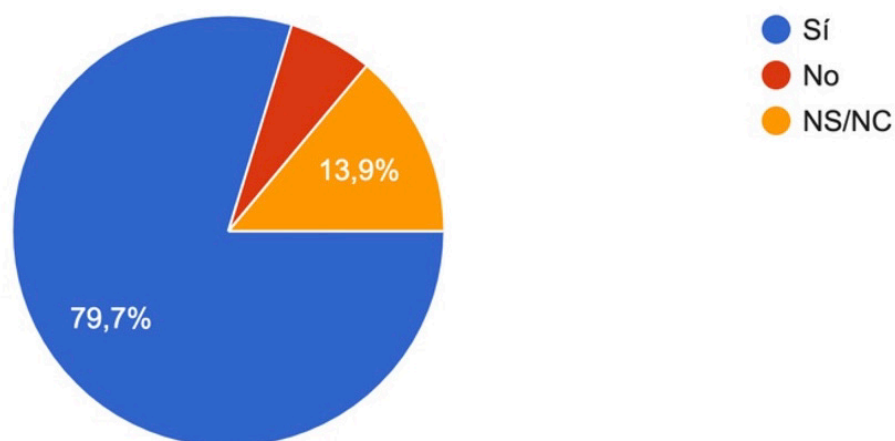
El 56.2% de los dermatólogos encuestados afirmó identificar el origen de la sepsis en la piel en el 10-30% de los pacientes sépticos valorados, mientras que el 34.2% reconocía encontrar un origen cutáneo de la sepsis en una minoría de los pacientes (menos del 10% de las sepsis evaluadas).

En relación a la detección de manifestaciones cutáneas secundarias relacionadas con la sepsis, el 55.9% manifestó encontrarlas en un 10-30% de los casos de sepsis evaluados, mientras que el 16.7% de los dermatólogos afirmaba detectarlas en una baja proporción de pacientes (menos del 10%).

Por otro lado, más de la mitad de los dermatólogos (71.4%) realiza procedimientos complementarios en pacientes sépticos cuando las lesiones plantean dudas diagnósticas, el 27.3% cuando lo solicitan sus médicos responsables y el 1.3% intenta no poner en práctica ningún procedimiento complementario por la baja rentabilidad de las muestras cutáneas (biopsia, aspirado de exudado, torunda...).

Para un 79.7% la presencia de lesiones cutáneas, tanto primarias como secundarias, influye de alguna forma en el pronóstico del paciente séptico. En la Figura 31 se resume la “percepción pronóstica” de los encuestados en relación a las lesiones cutáneas en la sepsis.

Figura 31: Influencia pronóstica de las lesiones cutáneas en la sepsis a juicio del dermatólogo



Al evaluar la potencial aportación del dermatólogo en el estudio del paciente séptico, la mayor parte de los encuestados (82.3%) consideró útil la contribución de esta especialidad por diversos motivos: identificación precoz del foco primario cutáneo, detección temprana de lesiones metastásicas de origen infeccioso con valor pronóstico, diagnóstico diferencial con distintas dermatopatías simuladoras de cuadros infecciosos, evaluación y tratamiento de cuadros concomitantes que comprometan la continuidad del tratamiento antibiótico instaurado o mejorar la calidad de vida del paciente durante su ingreso hospitalario, entre otras. No obstante, el 8.9% estimó prescindible la participación de los dermatólogos en los circuitos de alerta de sepsis, asumiéndolos como parte del trabajo de infectólogos, internistas e intensivistas. El mismo porcentaje de los encuestados afirmó desconocer el valor de los dermatólogos como especialistas implicados en la sepsis (8.9%).

7. DISCUSIÓN

La sepsis se considera una enfermedad de alto impacto en el ámbito hospitalario, con una incidencia variable en función del área geográfica estudiada y una mortalidad global de aproximadamente el 15-40%.(115). El principal objetivo de los circuitos de alerta de sepsis es el diagnóstico precoz y el inicio temprano de la terapia antibiótica, por lo que la implicación de diferentes profesionales resulta fundamental(20).

En la actualidad, existen diferentes herramientas para la identificación temprana de la disfunción orgánica que define la sepsis, siendo la puntuación de fallo orgánico secuencial (SOFA *score*) la más utilizada en el ámbito de las unidades de alta dependencia(116-118). Aunque no se diseñó específicamente como un modelo predictivo, la correlación entre la disfunción de los órganos y la muerte, hizo que esta puntuación se utilizara para predecir la mortalidad en los pacientes sépticos con un alto valor predictivo positivo(119, 120). Sin embargo, la correcta evaluación del SOFA requiere parámetros y recursos que no están disponibles a la cabecera del paciente, por lo que su utilidad fuera de las unidades de alta dependencia es limitada (121). Por ello, sigue siendo necesario identificar parámetros clínicos, sobre todo exploratorios, que contribuyan a primera vista al cribado pronóstico de los pacientes potencialmente más graves. En este sentido, nuestro trabajo aporta la única cohorte de pacientes sépticos en la que se evalúa la afectación de la piel y de los tejidos blandos desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, así como el impacto que supone la presencia de estas manifestaciones en términos de mortalidad y estancia hospitalaria.

7.1. Prevalencia de lesiones cutáneas asociadas a la sepsis

En este estudio, hemos encontrado una alta prevalencia de lesiones cutáneas asociadas a la sepsis en pacientes adultos (25,9%) con hemocultivos positivos.

Como se ha mencionado anteriormente, la piel puede verse afectada tanto en el origen de la sepsis como en el transcurso de la misma. Aunque los estudios publicados varían, las IPPB son el origen de la sepsis en el 3-10% de los casos, representando la 3^a-5^a causa después de las infecciones urinarias, abdominales y del tracto respiratorio inferior(122-124). La diabetes *mellitus*, la presencia de necrosis o el aislamiento de cepas resistentes se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones invasivas (125-127). En este estudio, encontramos una prevalencia de infecciones primarias como causa de sepsis similar a lo publicado (3^a causa en frecuencia, 16.0% de los episodios). La celulitis y las infecciones asociadas a úlceras crónicas representaron las formas clínicas más frecuentes de infección primaria, un hallazgo coherente con la edad y el perfil de comorbilidades de los pacientes de nuestra población.

Por otro lado, las lesiones cutáneas secundarias han sido poco documentadas en la literatura, más allá de cuadros clínicos específicos como el ectima gangrenoso(128) o la púrpura *fulminans*(129, 130). En un intento por agrupar estas manifestaciones, Musher publicó en 1989 una revisión de las afecciones dermatológicas asociadas a la sepsis bacteriana, en la que se definían entidades específicas en cuanto a sus características clínicas y a su mecanismo fisiopatológico. Sin embargo, no documentó la frecuencia de estos hallazgos ni el pronóstico que su presencia confería(104). En este estudio, las lesiones cutáneas secundarias fueron más prevalentes de lo esperado (17,8%), siendo la púrpura el signo clínico individual más frecuentemente descrito. Aunque sepsis y bacteriemia no pueden emplearse como términos sinónimos, nuestro porcentaje es mayor que el documentado por Taquin et al con pacientes bacteriémicos, que encontraron lesiones cutáneas secundarias en el 1% de la población estudiada (n=4 en 401 bacteriemias) (114). Esta diferencia puede deberse al ambiente proinflamatorio propio de la sepsis (no necesariamente presente en la bacteriemia) y a sus consecuencias hemodinámicas, así como al momento en el

que se evaluaron las lesiones (en las primeras 48h o durante la estancia hospitalaria).

7.2. Relación entre la etiología de la sepsis y las manifestaciones cutáneas

La relación entre las manifestaciones cutáneas y los microorganismos causantes de la sepsis es otra de las áreas de escaso desarrollo en la literatura. En este trabajo hemos trazado un perfil etiológico en relación a las manifestaciones dermatológicas y los aislamientos en los hemocultivos de los pacientes sépticos. Globalmente, hemos hallado asociaciones estadísticamente significativas en las sepsis bacteriémicas por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos y *Pseudomonas aeruginosa*/*Stenotrophomonas maltophilia* en el grupo de pacientes con lesiones cutáneas. Aunque no existen publicaciones similares que permitan extrapolar estos resultados, sí se pueden comparar parcialmente con algunos trabajos relativos a la incidencia de bacteriemia en los pacientes con IPPB. En un metaanálisis realizado por Gunderson et al, el 4.6% de las erisipelas y el 7.9% de las celulitis se asociaron a bacteriemia, siendo *Streptococcus pyogenes* (19-46%) y *Staphylococcus aureus* (14%) las principales bacterias aisladas, seguidas por las bacterias gramnegativas (11-28%)(131). Otros trabajos hacen referencia a infecciones específicas como las asociadas a úlceras por presión(132), pie diabético(133) o infecciones necrotizantes de partes blandas(134), donde los grampositivos (estafilococos o estreptococos) son los principales agentes aislados en los hemocultivos. La variabilidad en los datos publicados podría explicarse por el bajo porcentaje de hemocultivos realizados en los pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos. Concretamente, la sociedad americana de enfermedades infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*) no recomienda realizar hemocultivos de forma sistemática, a menos que el paciente se encuentre

sometido a tratamiento quimioterápico, presente inmunodeficiencia o la infección se relacione con heridas de inmersión o mordeduras.(135).

En el caso de las lesiones cutáneas secundarias existe una clara tendencia en la literatura hacia cuadros clínicos específicos asociados a determinados patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* (136) o *Neisseria meningitidis*(137, 138). De forma anecdótica se han documentado manifestaciones cutáneas de origen metastásico en la sepsis por diferentes microorganismos como *Klebsiella pneumoniae*(139), *E coli*(140), *Aspergillus* sp(141) o *Cryptococcus neoformans*(142), entre otros. En nuestro estudio, las bacterias que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la afectación cutánea secundaria fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, lo que sería coherente con el marcado tropismo de estos agentes por la piel y los anejos cutáneos(143, 144).

Con respecto al origen de la sepsis, según nuestros datos, las lesiones cutáneas secundarias se producirían significativamente más en las sepsis de origen respiratorio o en las IPPB. Por el contrario, en los pacientes con sepsis de origen abdominal o urinario existiría una menor probabilidad de encontrar lesiones cutáneas en la exploración física. Estas asociaciones han sido parcialmente corroboradas en la literatura. Siroky et al estudiaron 175 casos de sepsis de origen urinario con afectación metastásica, en los que el compromiso óseo y endocárdico representaron sus principales dianas (59 y 28% respectivamente), sin mencionar a la piel o los tejidos blandos como localización secundaria(145). Por otro lado, la afectación secundaria ha sido ampliamente estudiada en las bacteriemias por algunos microorganismos como *Staphylococcus aureus*(144, 146, 147) o *Klebsiella pneumoniae*(148, 149). En ésta última, la afectación secundaria se produjo fundamentalmente en el sistema nervioso central y el ojo, sin aportarse datos sobre la piel(150). En un estudio prospectivo publicado por Vos et al en 115 bacteriemias por *Staphylococcus aureus* (n=85) o *Streptococcus* spp (n=30), la afectación de la piel y los tejidos blandos constituyó el 15% de las metástasis, tras

la endocarditis, los implantes endovasculares, el pulmón y la espondilodiscitis(144). Aunque en este estudio el 53% de las bacteriemias presentó un origen desconocido, la piel fue la puerta de entrada de la infección más frecuentemente identificada entre las bacteriemias de causa conocida (34%).

A la vista de estos hallazgos, el estudio de la piel podría contribuir al diagnóstico etiológico precoz del síndrome séptico, no sólo por su frecuente afectación, sino por su accesibilidad para la toma de muestras de forma mínimamente invasiva. Desgraciadamente, de nuevo, las referencias disponibles sobre la rentabilidad de las técnicas de diagnóstico rápido en muestras cutáneas son escasas y se centran en la infección meningocócica(137, 151).

7.3. Perfil clínico de los pacientes sépticos que presentaron manifestaciones cutáneas

Como ya se ha comentado, los pacientes de este estudio no mostraron diferencias significativas en relación a su edad, sexo o comorbilidades, con la excepción de la enfermedad oncológica activa sometida a tratamiento quimioterápico y las enfermedades autoinmunes tratadas con inmunosupresores. Las diferencias observadas describen una mayor frecuencia de lesiones cutáneas en las sepsis con hemocultivos positivos de los pacientes oncológicos sometidos a tratamiento quimioterápico. Esta mayor frecuencia de lesiones podría explicarse, en parte, por factores asociados al cáncer y a su tratamiento como la trombocitopenia o la neutropenia(152, 153). Ambos factores contribuirían a aumentar el riesgo de desarrollo de púrpura o lesiones metastásicas en la piel y los tejidos blandos.

Por otro lado, los pacientes con enfermedades autoinmunes y que reciben tratamiento inmunosupresor asociarían con una menor frecuencia lesiones en la piel y los tejidos blandos durante la sepsis. Estos resultados podrían ser debidos al efecto antiinflamatorio propio de estos fármacos, que suprimiría algunos de

los signos cutáneos característicos de la infección y enmascararía las manifestaciones típicas de la sepsis(154). Este efecto supresor ha demostrado tener un impacto en la supervivencia de estos pacientes durante los ingresos hospitalarios por sepsis, especialmente en los centros de menor complejidad, donde se encuentran menos familiarizados con las manifestaciones atípicas de la sepsis en este subgrupo de pacientes(155, 156).

7.4. Caracterización y clasificación dermatológica de las lesiones cutáneas desarrolladas durante la sepsis

Como se ha mencionado anteriormente, la literatura disponible sobre la afectación de la piel en la sepsis se limita en gran medida al estudio de patógenos específicos. Es bien conocido que el ectima gangrenoso se considera un marcador característico, aunque no exclusivo, de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*(95) y que la púrpura *fulminans*(86) se asocia a un peor pronóstico en la sepsis meningocócica o neumocócica. Sin embargo, a pesar de su especificidad clínica, estos hallazgos se presentan en una baja proporción de pacientes, más aún cuando existen otros microorganismos implicados en su desarrollo(157-160). Por el contrario, en la práctica clínica habitual se observan múltiples signos cutáneos, no encuadrables en los escenarios descritos, cuya frecuencia y significado clínico no están documentados en la literatura actual. En este estudio, hemos clasificado desde un punto de vista semiológico los signos cutáneos presentes en la población de estudio. La clasificación consta de 5 patrones clínicos básicos, potencialmente reconocibles por médicos no dermatólogos. La púrpura, con sus distintas formas de distribución (acral y no acral), fue el signo cutáneo más frecuentemente descrito en los informes clínicos. Aunque no hay referencias similares en la literatura, la púrpura (pápulas o placas) fue el hallazgo dermatológico más frecuente (> 75%) en el estudio de Delgado-Jiménez et al en 32 pacientes con diagnóstico histopatológico de vasculopatía séptica(161). Estas

cifras podrían explicarse por el mecanismo fisiopatológico atribuible a las lesiones purpúricas en la sepsis, bien por invasión directa de las paredes vasculares por parte de los microorganismos causales, por un mecanismo parainfeccioso mediante la formación y depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares, o bien por los cambios hemodinámicos propios de la sepsis.

El segundo patrón más común de afectación cutánea fue el EEPPB (25,8% de las lesiones cutáneas secundarias). Estas lesiones inflamatorias fueron descritas por Musher en 1989 como "erisipela/celulitis/tromboflebitis o fascitis-secundarias" en una serie de siete pacientes que desarrollaron manifestaciones cutáneas en el transcurso de la sepsis por bacterias gramnegativas(104). En su estudio observó que se trataba de lesiones en las que dominaba un intenso infiltrado inflamatorio agudo (leucocitos polimorfonucleares), con un escaso número de bacterias, en ocasiones no identificables en los cortes histológicos(96). En su fisiopatología postuló la posible implicación del daño en el endotelio vascular por endotoxinas bacterianas junto al compromiso en la perfusión periférica del tejido. Posteriormente, otros autores documentaron hallazgos similares describiéndolos como "celulitis metastásica" o "placas similares a la erisipela" en casos aislados de sepsis causadas por diferentes patógenos como *Pasteurella multocida*, *Campylobacter jejuni* o *Yersinia enterocolitica*(162-164). Las escasas referencias bibliográficas disponibles sobre este hallazgo sugerirían que se trata de manifestaciones clínicas excepcionales, lo que contrastaría con la alta prevalencia encontrada en nuestro estudio (más de una cuarta parte de todas las lesiones cutáneas secundarias). Estos datos contradictorios podrían explicarse por el empleo de términos sinónimos para denominar manifestaciones similares ("celulitis metastásica", "celulitis gangrenosa", "placas similares a la erisipela", "placas y nódulos subcutáneos inflamatorios"...(165-167)) o el uso extensivo e indiscriminado del término "ectima gangrenoso" para describir las

manifestaciones cutáneas metastásicas de bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*(168).

El tercer patrón clínico de nuestro estudio corresponde a las erupciones o exantemas maculopapulares (11,3%). Aunque, como ya se ha comentado, en este grupo se incluyeron exantemas no atribuibles, por sus características y/o estudios complementarios, a una causa farmacológica o a una etiología vírica, se trata del patrón de afectación cutánea de mayor dificultad para su caracterización en un estudio retrospectivo por su baja especificidad clínica. No obstante, la literatura disponible en relación a este hallazgo no resulta menos imprecisa. Existen varias descripciones de casos aislados donde se describen exantemas maculopapulares, “atípicos”, durante la sepsis bacteriana por multitud de especies, sin hacer referencia expresa a la exclusión de otras causas posibles de exantema(169). En su mecanismo fisiopatológico se ha implicado a la producción de toxinas o a la invasión tisular por parte de las bacterias(170). Drago et al realizaron un estudio para determinar las características clínicas y de laboratorio de los exantemas atípicos desarrollados en 260 casos (108 niños y 152 adultos). En su definición de “exantema atípico” incluyeron erupciones que no cumplían los criterios clínicos de los 6 exantemas clásicos: sarampión, rubéola, escarlatina, varicela, eritema infeccioso y eritema súbito. En este trabajo encontraron diferencias significativas en relación a la morfología, la temporalidad y la asociación a exantema con respecto a los exantemas de origen farmacológico. Sin embargo, la mayor parte de estas diferencias se observaron en exantemas de origen vírico. En las erupciones relacionadas con infecciones invasivas por bacterias estas asociaciones sólo pudieron relacionarse significativamente con el predominio durante los meses de invierno y la rápida resolución tras la instauración de tratamiento antibiótico(171).

El cuarto patrón clínico más frecuente corresponde a áreas de necrosis tisular y úlceras (9.7% de las manifestaciones secundarias en la piel), hallazgos que

podrían estar relacionados con fenómenos de vasculopatía séptica avanzada. La mayor parte de las descripciones publicadas se centran en cuadros de gangrena simétrica periférica (GSP), término clínico empleado en múltiples artículos para referirse a las consecuencias en la piel y los tejidos blandos de la coagulación intravascular diseminada acontecida en algunos casos de sepsis. Sin embargo, otros autores han relacionado la GSP con un mecanismo vasoespástico inicial más que trombótico(90).

La quinta forma clínica descrita en nuestros pacientes es la afectación de la mucosa oral, en forma de hiperemia orofaríngea, petequias, restos hemorrágicos o erosiones labiales de etiología no filiada (8.1%). Aunque estos signos no han sido documentados en la literatura con anterioridad, existen publicaciones sobre la afectación de la mucosa intestinal en el transcurso de la sepsis, como consecuencia de las alteraciones en la perfusión de la mucosa y la coagulopatía(172). Asimismo, otros estudios han descrito la afectación de la mucosa oral en el contexto de enfermedades infecciosas sistémicas como la sífilis, el VIH o el síndrome del shock tóxico estafilocócico, entre otros(173). Es posible que la prevalencia de lesiones orales en nuestros pacientes se encuentre infraestimada, dado que la exploración minuciosa de la mucosa oral no se realiza de forma rutinaria en la mayor parte de los pacientes.

El resto de casos, no clasificados dentro de los 5 patrones descritos, corresponden a formas de paniculitis no supurativas, abscesos metastásicos, petequias conjuntivales o cuadros clínicos específicos como el ectima gangrenoso (EG). Éste último, definido como una de las manifestaciones características (aunque no exclusiva) de la sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*, ha sido ampliamente descrito en la literatura desde el punto de vista clínico(84, 128, 174, 175). Aunque tradicionalmente se considera una manifestación cutánea infrecuente, de nuevo, las referencias sobre su prevalencia en pacientes sépticos son imprecisas y escasas, estableciéndose cifras del 1-30%(176). Bisbe et al

registraron una prevalencia de ectima gangrenoso del 3.5% de todas las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* estudiadas(159). En este trabajo, el EG representó el 30.8% de las metástasis sépticas en la piel y los tejidos blandos (4 EG en 13 episodios). En nuestro estudio hemos registrado 2 episodios de ectima gangrenoso en 16 sepsis bacteriémicas por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que supone una prevalencia del 12.5% y constituye un 25% de todas las lesiones cutáneas secundarias en este grupo de pacientes.

7.5. Impacto de la afectación cutánea en el pronóstico del paciente séptico

El impacto de la afectación cutánea en los pacientes sépticos no se ha evaluado globalmente hasta ahora. Existen diversos algoritmos que tratan de identificar a los pacientes potencialmente más graves. Sin embargo, ningún modelo actual permite predecir la evolución clínica de los pacientes de forma precoz. Para algunos autores, las escalas de estratificación del riesgo se apoyan en recursos no disponibles a la cabecera del paciente, por lo que su aplicación fuera del ámbito hospitalario o en áreas de recursos limitados resultan inútiles(121). La simplificación de los criterios de cribado en el abordaje inicial de la sospecha de sepsis permitiría iniciar precozmente medidas terapéuticas, adelantándose a la aparición de los signos cardinales de disfunción orgánica. En este sentido, algunos trabajos hacen referencia al uso de la inteligencia artificial en la evaluación inicial de la sepsis, incluyendo parámetros de fácil adquisición para los clínicos como la edad, el sexo y el número de episodios de sepsis(177). En nuestro estudio hemos documentado un impacto negativo de la afectación de la piel en los pacientes sépticos, en términos de mayor estancia hospitalaria y mortalidad relacionada con la sepsis, encontrando significación estadística en ambos aspectos. A pesar de que no existen trabajos similares que permitan comparar nuestros datos, sí contamos con algunas publicaciones con las que

establecer paralelismos. En relación al sitio de la infección como origen de la sepsis, Caraballo et al encontraron una asociación con la mortalidad intrahospitalaria estadísticamente significativa, siendo los pacientes con infección de la piel y los tejidos blandos el segundo grupo con mayor riesgo tras la neumonía(122). En una revisión sistemática que incluía 19 estudios sobre el sitio de infección y la mortalidad relacionada con la sepsis, no pudo estimarse de forma fiable el impacto de las IPPB, a pesar de que en dos trabajos incluidos se documentaba un incremento significativo de la mortalidad(178).

Con respecto a la afectación cutánea secundaria en el curso de la sepsis, la literatura es aún más escasa, focalizada en la descripción y repercusión de algunos signos cutáneos específicos. El moteado cutáneo (*skin mottling*), publicado por Vic-Dupont et al en 1968, representa uno de los primeros patrones de afectación en la piel al que se concedió un valor pronóstico en la sepsis. Ait Oufella et al observaron este signo y diseñaron una escala de puntuación (entre cero y cinco, siendo cinco el grado máximo de moteado) que se correlacionaba con el deterioro de la microcirculación cutánea. Estos autores demostraron que el moteado cutáneo se asociaba a puntuaciones más altas de SOFA y constituía una herramienta sencilla y accesible como predictor de mortalidad(179-181). Sin embargo, este signo se ha estudiado fundamentalmente en pacientes críticos ingresados en UCIs y su valoración puede encontrarse modificada en sujetos de raza negra, amputados, pacientes sometidos a terapia vasopresora intensiva o grandes quemados. Del mismo modo, para algunos autores se trata de un signo subjetivo, con una variabilidad interobservador que limitaría su uso extensivo como herramienta pronóstica. Otro de los cuadros cutáneos a los que se le ha prestado mayor atención pronóstica en la sepsis es la PF de origen infeccioso. Considerada un marcador clínico de coagulación intravascular diseminada, su desarrollo se ha relacionado con una elevada mortalidad (35-50%)(89, 182). Las publicaciones relacionadas con el valor pronóstico de la PF se limitan a casos

clínicos aislados o series de casos, dado que se trata de un cuadro clínico infrecuente(183). Con respecto al resto de manifestaciones cutáneas secundarias en la sepsis no existen referencias bibliográficas que describan su potencial valor pronóstico. Sin embargo, esta correlación pronóstica se ha demostrado en la endocarditis infecciosa (EI). En un trabajo del grupo francés para el estudio de la EI (*Association Pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse*) analizaron las descripciones clínicas correspondientes a los signos dermatológicos clásicos de la endocarditis: nódulos de Osler, manchas de Janeway, púrpura y hemorragias conjuntivales. En este estudio, descubrieron que el 11,9% de los pacientes tenía manifestaciones cutáneas secundarias a la EI y que el riesgo de complicaciones extracardíacas era mayor en ellos, especialmente en relación a los émbolos sépticos cerebrales(106). En nuestro estudio los pacientes sépticos con afectación cutánea secundaria mostraron una mayor estancia hospitalaria, mortalidad e ingreso en UCI, a pesar de que en la comparativa de este subgrupo no hemos alcanzado la significación estadística. La inclusión de un mayor número de casos en estudios futuros podría refrendar la hipótesis de que las lesiones cutáneas secundarias, independientemente de su mecanismo fisiopatológico (metastásico, hemodinámico o hemostático, inmunomediado o toxigénico) contribuyen a ensombrecer el pronóstico de la sepsis.

A la vista de nuestros resultados y dada la escasa información disponible en la literatura sobre la contribución global de la piel en el pronóstico del paciente séptico, parece razonable plantear que la exploración dermatológica completa supondría una herramienta no invasiva, segura y de bajo coste en la evaluación a pie de cama del paciente séptico.

7.6. Participación actual de los dermatólogos en los circuitos de alerta de sepsis

Según los datos obtenidos, la participación de los dermatólogos en los circuitos de alerta de sepsis es escasa y se restringe a las situaciones en las que existen lesiones cutáneas dudosas como puerta de entrada, o bien por cuadros dermatológicos no relacionados con la sepsis (53.2% y 32.9%, de las respuestas respectivamente). Estos resultados podrían explicarse por varios motivos. En primer lugar, cabría destacar el escaso porcentaje de tiempo dedicado por los especialistas en dermatología a la patología hospitalaria dentro de su actividad programada habitual. Este hecho se ha justificado, al menos en parte, por la elevada demanda de consultas ambulatorias en dermatología, la creciente actividad quirúrgica de la especialidad en régimen de no hospitalización y el desarrollo de terapias que permiten su administración sin necesidad de ingreso hospitalario (fototerapia, terapia fotodinámica, uso de terapias dirigidas, fármacos biológicos, etc). Esta actividad primordialmente ambulatoria ha “alejado” progresivamente a los dermatólogos del ámbito de la hospitalización en las últimas décadas. Sin embargo, el valor de la interconsulta hospitalaria en dermatología ha sido objeto de múltiples trabajos; en ellos se ha demostrado una optimización del diagnóstico y manejo de las dermatopatías propias de la hospitalización en una alta proporción de pacientes(184, 185). Así, la figura del “dermatólogo hospitalario” continúa reivindicándose como una necesidad dentro de los hospitales, especialmente en los centros de tercer nivel que atienden patologías y realizan procedimientos de alta complejidad(185). Por otro lado, el conocimiento y participación en los circuitos de alerta de sepsis de otros especialistas fuera de las UCIs o de los servicios de urgencias continúa siendo escaso(186), aspecto igualmente aplicable a la práctica habitual de los dermatólogos. En un trabajo publicado por Bunsow et al determinaron que el reconocimiento clínico de la sepsis por médicos no intensivistas era pobre, dado

que menos del 50% de los profesionales entrevistados identificaron correctamente los casos de sepsis en los pacientes a los que habían solicitado hemocultivos(57).

En relación, a la percepción de los dermatólogos sobre el potencial valor pronóstico de las lesiones cutáneas en la sepsis, la mayor parte coincide en que deben considerarse un marcador de gravedad. Aunque esta respuesta parezca obvia por el alto porcentaje de profesionales que coinciden en ella, sólo ha sido objetivamente descrita en cuadros específicos como el ectima gangrenoso o la PF. Como ya se ha comentado, en el estudio retrospectivo realizado en nuestro centro, hemos valorado globalmente el impacto pronóstico de todos los hallazgos cutáneos relacionados con la sepsis, encontrando una influencia negativa de los mismos. El conocimiento de esta información por parte del resto de profesionales hospitalarios podría incrementar la atención prestada a la exploración de la piel y, secundariamente, aumentaría la participación del dermatólogo en los casos de sepsis o infecciones invasivas graves con compromiso cutáneo.

Finalmente, a pesar de que los datos obtenidos a través del sistema de encuestas *online* representan a una pequeña proporción de los especialistas en dermatología de nuestro territorio, los “respondedores” probablemente correspondan al grupo de profesionales cuya actividad se desarrolla principalmente en hospitales universitarios. Es posible que, por este motivo, la percepción y respuestas aportadas por el resto de dermatólogos españoles se aproxime a la información descrita en el estudio retrospectivo realizado en nuestro centro.

8. CONCLUSIONES

- Las lesiones cutáneas relacionadas con la sepsis, como origen de la infección o desarrolladas con posterioridad, se presentan en una elevada proporción de pacientes sépticos (25,9%).
- Los pacientes sépticos con lesiones cutáneas relacionadas presentan con mayor frecuencia infecciones invasivas por estafilococos o bacilos gram negativos no fermentadores.
- En las sepsis producidas por *E coli*, *Enterococcus* sp o *Klebsiella* sp existe una menor probabilidad de encontrar afectación de la piel y los tejidos blandos.
- Los pacientes con sepsis de origen respiratorio o de la piel y los tejidos blandos desarrollan con mayor frecuencia lesiones cutáneas en el transcurso de la sepsis (lesiones cutáneas secundarias).
- En las sepsis de origen urinario o abdominal existe una menor frecuencia de lesiones cutáneas secundarias.
- Existen 5 patrones clínicos básicos donde se encuadrarían la mayor parte de las manifestaciones cutáneas secundarias: púrpura, eritema y edema de piel y tejidos blandos, exantemas máculo-papulares, necrosis/úlceras y lesiones en la mucosa oral.
- Los pacientes sépticos con participación cutánea presentan un pronóstico desfavorable en términos de estancia hospitalaria y mortalidad.

- En el momento actual, los dermatólogos dedican un bajo porcentaje de su actividad habitual a la atención del paciente hospitalizado, siendo mínima en los ingresos por infecciones invasivas graves.
- La participación de los dermatólogos en los circuitos de alerta de sepsis es escasa y se limita a valorar cuadros cutáneos no relacionados con la misma o a la detección de posibles puertas de entrada en las sepsis de origen no conocido.
- La mayor parte de los dermatólogos reconoce el potencial valor pronóstico de las lesiones cutáneas relacionadas con la sepsis, a pesar de que este aspecto haya sido escasamente referenciado en la literatura.

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Este proyecto se desarrolló a lo largo de 3 fases bien definidas:

1. Revisión exhaustiva de la literatura disponible y puesta al día del tema
2. Diseño del estudio y protocolo para la recogida de datos
3. Análisis crítico de los resultados

Esta secuencia cronológica facilitó la redacción de los siguientes manuscritos y comunicaciones:

1. Artículo de revisión (ANEXO I):

Skin and sepsis: contribution of dermatology to a rapid diagnosis.

Autores: Pulido-Pérez A, Bergón-Sendín M, Suárez-Fernández R, Muñoz P, Bouza E.

Publicado en la revista *Infection*. 2021 Aug;49(4):617-629.

doi: 10.1007/s15010-021-01608-7. Epub 2021 Apr 15

2. Artículo original (ANEXO II):

Prevalence and clinical features of secondary skin lesions in septic patients with bloodstream infections. Authors: A Pulido-Perez, C Sanchez-Carrillo, M

Bergon-Sendin, R Suarez-Fernandez, AM Rosell-Diaz, P Muñoz, E Bouza.

Enviado para su publicación, pendiente de evaluadores

3. Artículo original (ANEXO III):

Skin involvement: a harbinger of worse prognosis in patients with sepsis.

Autores: A Pulido-Pérez, M Bergón-Sendín, R Suárez-Fernández, C Sánchez-Carrillo, AM Rosell-Diaz, LM Nieto-Benito, P Muñoz, E Bouza.

Enviado para su publicación, pendiente de evaluadores

4. Comunicación formato póster (ANEXO IV):

Afectación cutánea inicial en la sepsis por Pseudomonas aeruginosa

Autores: Ana Pulido Pérez, Marta Bergón Sendín, Ana Mateos Mayo, Alejandro Sánchez Herrero, Verónica Parra Blanco, Ricardo Suárez Fernández y Emilio Bouza Santiago.

Congreso AEDV 2019-47 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Barcelona, España.

5. Comunicación formato póster (ANEXO V):

Secondary cellulitis/erysipelas-like lesions in septic patients.

Autores: Ana Pulido Pérez, Marta Bergón-Sendín, Carlos Sánchez-Carrillo, Patricia Muñoz, Ricardo Suárez-Fernández and Emilio Bouza.

Accepted e-poster abstract at the 30th EADV Congress, 2021.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2020;395(10219):200-11.
2. Organization WH. WHO: Improving the Prevention, Diagnosis and Clinical Management of Sepsis. 2020.
3. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(8):1334-56.
4. Mearelli F, Orso D, Fiotti N, Altamura N, Breglia A, De Nardo M, et al. Sepsis outside intensive care unit: the other side of the coin. *Infection*. 2015;43(1):1-11.
5. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J*. 2017;93(1104):626-34.
6. Pedraz J, Delgado-Jiménez Y, Pérez-Gala S, Nam-Cha S, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Cutaneous expression of systemic candidiasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):106-10.
7. Takada S, Fujiwara S, Inoue T, Kataoka Y, Hadano Y, Matsumoto K, et al. Meningococemia in Adults: A Review of the Literature. *Intern Med*. 2016;55(6):567-72.
8. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(4):633-9.
9. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101, viii.
10. Gupta N, Rodrigues C, Soman R. Pioneers in Antimicrobial Chemotherapy. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(9):90-1.
11. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1987;92(6):1032-6.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
14. Marshall JC. Sepsis Definitions: A Work in Progress. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):1-14.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.

16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
17. (CDC) CfDC. Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990;39(2):31-4.
18. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
19. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241-9.
20. Dantes RB, Epstein L. Combatting Sepsis: A Public Health Perspective. *Clin Infect Dis.* 2018;67(8):1300-2.
21. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
22. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* 2018;16(1):4.
23. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med.* 2006;24(5):553-9.
24. 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;22(1):232.
25. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018;392(10141):75-87.
26. Bylund S, von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson A. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160.
27. Ogonowska P, Gilaberte Y, Baranska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Front Microbiol.* 2020;11:567090.
28. Benenson S, Zimhony O, Dahan D, Solomon M, Raveh D, Schlesinger Y, et al. Atopic dermatitis--a risk factor for invasive *Staphylococcus aureus* infections: two cases and review. *Am J Med.* 2005;118(9):1048-51.
29. Pagliarello C, Scrivani S, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. An under-recognized, life-threatening complication of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(7):831-2.

30. Aoyagi S, Oda T, Wada K, Nakamura E, Kosuga T, Yasunaga H. Infective Endocarditis Associated with Atopic Dermatitis. *Int Heart J.* 2018;59(2):420-3.
31. Patel D, Jahnke MN. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):792-6.
32. Hoeger PH, Ganschow R, Finger G. Staphylococcal septicemia in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):111-4.
33. Martinez CE, Allen JB, Davidorf FH, Cebulla CM. Endogenous endophthalmitis and osteomyelitis associated with interleukin 17 inhibitor treatment for psoriasis in a patient with diabetes. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
34. Joost I, Steinfurt J, Meyer PT, Kern WV, Rieg S. Staphylococcus aureus bacteremia with iliac artery endarteritis in a patient receiving ustekinumab. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):586.
35. Scorey H, Daniel S. *Nocardia farcinica* bacteraemia presenting as a prostate abscess. *IDCases.* 2016;5:24-6.
36. María Fernández-Torres R, Paradela S, Fonseca E. Long-Term Efficacy of Etanercept for Plaque-Type Psoriasis and Estimated Cost in Daily Clinical Practice. *Value Health.* 2015;18(8):1158-61.
37. Santmyire-Rosenberger BR, Nigra TP. Psoriasis herpeticum: three cases of Kaposi's varicelliform eruption in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):52-6.
38. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA.* 1992;267(10):1354-8.
39. Posner LE, Fossieck BE, Jr., Eddy JL, Bunn PA, Jr. Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med.* 1981;71(2):210-6.
40. Russo I, Miotto S, Saponeri A, Alaibac M. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study. *Expert Opin Biol Ther.* 2020:1-6.
41. Balighi K, Kamran B, Daneshpazhooh M, Maryam D, Khezri S, Somayeh K, et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol.* 2013;52(7):862-7.
42. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):e17-23.
43. Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):672-7.
44. Tocco-Tussardi I, Huss F, Presman B. Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Center. *J Cutan Pathol.* 2017;44(5):420-32.
45. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(4):1018-22.

46. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152(2):276-80.
47. Benitez-Macias JF, Garcia-Gil D, Brun-Romero FM. [Fatal pneumococcal sepsis in patient with hidradenitis suppurativa treated with infliximab]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(20):799.
48. Vossen MG, Gattringer KB, Khalifeh N, Koreny M, Spertini V, Mallouhi A, et al. *Gemella morbillorum* bacteremia after anti-tumor necrosis factor alpha as acne inversa therapy. *J Clin Microbiol.* 2012;50(3):1109-12.
49. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):846-55.
50. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, et al. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. *J Infect.* 2017;74(2):107-17.
51. Bates DW, Yu DT, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, et al. Resource utilization among patients with sepsis syndrome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(1):62-70.
52. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 2002;28(10):1440-6.
53. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1464-71.
54. Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2002;3(2):77-82.
55. Schmid A, Pugin J, Chevrolet JC, Marsch S, Ludwig S, Stocker R, et al. Burden of illness imposed by severe sepsis in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(7-8):97-102.
56. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(21):2063.
57. Bunsow E, Vecchio MG, Sanchez C, Munoz P, Burillo A, Bouza E. Improved Sepsis Alert With a Telephone Call From the Clinical Microbiology Laboratory: A Clinical Trial. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(39):e1454.
58. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9.
59. Pulido-Perez A, Bergon-Sendin M, Suarez-Fernandez R, Munoz-Martin P, Bouza E. Skin and sepsis: contribution of dermatology to a rapid diagnosis. *Infection.* 2021;49(4):617-29.
60. Burillo A, Moreno A, Salas C. [Microbiological diagnosis of infections of the skin and soft tissues]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(9):579-86.

61. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(1):57-66.
62. Ibrahim F, Khan T, Pujalte GG. Bacterial Skin Infections. *Prim Care*. 2015;42(4):485-99.
63. D'Cunha NM, Peterson GM, Baby KE, Thomas J. Impetigo: A need for new therapies in a world of increasing antimicrobial resistance. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(1):150-3.
64. Preda-Naumescu A, Elewski B, Mayo TT. Common Cutaneous Infections: Patient Presentation, Clinical Course, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2021;105(4):783-97.
65. Clebak KT, Malone MA. Skin Infections. *Prim Care*. 2018;45(3):433-54.
66. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. Common bacterial skin infections. *Am Fam Physician*. 2002;66(1):119-24.
67. Hatlen TJ, Miller LG. Staphylococcal Skin and Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(1):81-105.
68. Busch BA, Ahern MT, Topinka M, Jenkins JJ, 2nd, Weiser MA. Eschar with cellulitis as a clinical predictor in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) skin abscess. *J Emerg Med*. 2010;38(5):563-6.
69. Michael Y, Shaukat NM. Erysipelas. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
70. Brown BD, Hood Watson KL. Cellulitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
71. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:67-75.
72. Bunzli WF, Wright DH, Hoang AT, Dahms RD, Hass WF, Rotschafer JC. Current management of human bites. *Pharmacotherapy*. 1998;18(2):227-34.
73. Thomas N, Brook I. Animal bite-associated infections: microbiology and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(2):215-26.
74. Diaz JH, Lopez FA. Skin, soft tissue and systemic bacterial infections following aquatic injuries and exposures. *Am J Med Sci*. 2015;349(3):269-75.
75. Breyre A, Frazee BW. Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):723-50.
76. Kiat HJ, En Natalie YH, Fatimah L. Necrotizing Fasciitis: How Reliable are the Cutaneous Signs? *J Emerg Trauma Shock*. 2017;10(4):205-10.
77. Sada A, Misago N, Okawa T, Narisawa Y, Ide S, Nagata M, et al. Necrotizing fasciitis and myonecrosis "synergistic necrotizing cellulitis" caused by *Bacillus cereus*. *J Dermatol*. 2009;36(7):423-6.
78. Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections. *J Wound Care*. 2018;27(7):434-41.
79. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Fernández-Herrera J, García-Diez A. [Septic vasculopathy]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98 Suppl 1:22-8.

80. Gogos C, Moschovidis V, Adamopoulos C, Trigoni A, Styliadis I, Sachpekidis V. A case series of skin manifestations of infective endocarditis in contemporary era: just another book finding or a useful clinical sign? *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(9):ytab345.
81. Parashar K, Daveluy S. Osler Node and Janeway Lesions. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021.*
82. Ruiz-García J, Canal-Fontcuberta I. Diagnosis of Active Infective Endocarditis from Examination of the Toes and Soles. *Am J Cardiol.* 2016;118(7):1094.
83. Stevens TC, Ochoa CD, Morrow KA, Robson MJ, Prasain N, Zhou C, et al. The *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme Y impairs endothelial cell proliferation and vascular repair following lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(10):L915-24.
84. Ferguson L, Chong H, Singh M. Ecthyma gangrenosum without bacteraemia: evidence in favour of a broader definition. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(3):324-7.
85. Chahin AB, Opal JM, Opal SM. Whatever happened to the Shwartzman phenomenon? *Innate Immun.* 2018;24(8):466-79.
86. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(3):169-83.
87. Dupin N, Lecuyer H, Carlotti A, Poyart C, Coureuil M, Chanal J, et al. Chronic meningococemia cutaneous lesions involve meningococcal perivascular invasion through the remodeling of endothelial barriers. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1162-5.
88. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
89. Contou D, Sonnevile R, Canoui-Poitrine F, Colin G, Coudroy R, Pene F, et al. Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1502-11.
90. Suarez-Amor O, Casado-Arroyo R, Cabanillas M, Labandeira J, Toribio J. [Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation associated with pneumococcal sepsis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(4):334-5.
91. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect.* 2017;74 Suppl 1:S147-S52.
92. Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immunol.* 2017;61(11):463-73.
93. Korman TM, Boers A, Gooding TM, Curtis N, Visvanathan K. Fatal case of toxic shock-like syndrome due to group C streptococcus associated with superantigen exotoxin. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2866-9.
94. Taquin H, Hubiche T, Roudière L, Fribourg A, Del Giudice P. Prevalence and Clinical Characteristics of Cutaneous Manifestations Associated with Bacteraemia: A Cross-sectional Prospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2018.

95. Sevinsky LD, Viececens C, Ballesteros DO, Stengel F. Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(1):104-6.
96. Musher DM. Cutaneous and soft-tissue manifestations of sepsis due to gram-negative enteric bacilli. *Rev Infect Dis*. 1980;2(6):854-66.
97. Petropoulou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kavatzas N, Stratigos A, Mouktaroudi M, Adamis T, et al. Early cutaneous alterations in experimental sepsis by *Pseudomonas aeruginosa*. *Dermatology*. 2004;209(2):111-6.
98. Lasser AE, Goldman EJ. *Moraxella* bacteremia. Report of a case resembling gonococemia with cutaneous manifestations. *Cutis*. 1978;21(5):657-9.
99. Schlossberg D, Ricci JA, Fugate JS. Dermatologic manifestations of citrobacter septicemia. *J Am Acad Dermatol*. 5. United States 1981. p. 613-5.
100. Patel JK, Perez OA, Viera MH, Halem M, Berman B. Ecthyma gangrenosum caused by *Escherichia coli* bacteremia: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2009;84(5):261-7.
101. Olson JM, Nguyen VQ, Yoo J, Kuechle MK. Cutaneous manifestations of *Corynebacterium jeikeium* sepsis. *Int J Dermatol*. 2009;48(8):886-8.
102. Iinuma Y, Hirose Y, Tanaka T, Kumagai K, Miyajima M, Sekiguchi H, et al. Rapidly progressive fatal pneumococcal sepsis in adults: a report of two cases. *J Infect Chemother*. 2007;13(5):346-9.
103. Viswanathan R, Singh AK, Mukherjee S, Mukherjee R, DAS P, Basu S. An outbreak of neonatal sepsis presenting with exanthematous rash caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Epidemiol Infect*. 2011;139(2):226-8.
104. Musher DM. Cutaneous manifestations of bacterial sepsis. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1989;24(5):71-5, 80-2, 92 passim.
105. Gomes RT, Tiberto LR, Bello VN, Lima MA, Nai GA, Abreu MA. Dermatologic manifestations of infective endocarditis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 suppl 1):92-4.
106. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):494-500.
107. Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis*. 1986;8(1):1-11.
108. Tichy M, Urbanek J, Sternbersky J, Ditrichova D, Hercogova J. Life-threatening course of pemphigus vulgaris complicated by sepsis caused by azathioprine-induced bone marrow suppression, successfully managed with combination therapy. *Dermatol Ther*. 2014;27(3):183-6.
109. Chi MH, Kuo TT, Lu PH, Yang CH, Wang PN. Coexistent bullous and pustular mycosis fungoides in a patient with staphylococcal sepsis. *Int J Dermatol*. 2013;52(1):79-83.
110. Okada E, Nagai Y, Motegi S, Tamura A, Ishikawa O. Fatal case of Darier's disease with recurrent severe infections. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):408-9.

111. Serrano L, Patel KR, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extra-cutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
112. May AK, Stafford RE, Bulger EM, Heffernan D, Guillamondegui O, Bochicchio G, et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(5):467-99.
113. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Rasa K, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2018;13:58.
114. Taquin H, Hubiche T, Roudiere L, Fribourg A, Del Giudice P. Prevalence and Clinical Characteristics of Cutaneous Manifestations Associated with Bacteraemia: A Cross-sectional Prospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(2):170-4.
115. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239.
116. Li Y, Yan C, Gan Z, Xi X, Tan Z, Li J, et al. Prognostic values of SOFA score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1037-44.
117. Gole AR, Srivastava SL, Neeraj. Prognostic accuracy of SOFA score, SIRS criteria, NEWS and MEWS scores for in-hospital mortality among adults admitted to ICU with suspected sepsis. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(1):87.
118. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405-12.
119. Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsis C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care*. 2019;23(1):387.
120. Innocenti F, Caldi F, Tassinari I, Meo F, Gandini A, Noto P, et al. SOFA Score prognostic performance among patients admitted to High-Dependency Units. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(10):1080-8.
121. Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death. *Yale J Biol Med*. 2019;92(4):629-40.
122. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapie C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):47-56.
123. Leisman DE, Goldman C, Doerfler ME, Masick KD, Dries S, Hamilton E, et al. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort. *Crit Care Med*. 2017;45(10):1596-606.
124. Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017;41:170-6.

125. van Daalen FV, Kallen MC, van den Bosch CMA, Hulscher M, Geerlings SE, Prins JM. Clinical condition and comorbidity as determinants for blood culture positivity in patients with skin and soft-tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1853-8.
126. Dryden M. Complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology, risk factors, and presentation. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9 Suppl 1:s3-10.
127. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One*. 2013;8(4):e60057.
128. O'Sullivan GM, Worsnop F, Natkunarajah J. Ecthyma gangrenosum, an important cutaneous infection to recognize in the immunosuppressed patient. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(1):67-9.
129. Brunkhorst FM, Patchev V. [Sepsis-associated Purpura Fulminans International Registry--Europe (SAPFIRE)]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109(8):591-5.
130. Adotama P, Savory S, Dominguez AR. Purpura fulminans in the setting of *Escherichia coli* septicemia. *Cutis*. 2015;96(6):E3-4.
131. Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect*. 2012;64(2):148-55.
132. Espejo E, Andres M, Borrallo RM, Padilla E, Garcia-Restoy E, Bella F, et al. Bacteremia associated with pressure ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(5):969-75.
133. Chen SY, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive Systemic Infection After Hospital Treatment for Diabetic Foot Ulcer: Risk of Occurrence and Effect on Survival. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):326-34.
134. Shaikh N, El-Menyar A, Mudali IN, Tabeb A, Al-Thani H. Clinical presentations and outcomes of necrotizing fasciitis in males and females over a 13-year period. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015;4(4):355-60.
135. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1373-406.
136. Gould IM, Wise R. *Pseudomonas aeruginosa*: clinical manifestations and management. *Lancet*. 1985;2(8466):1224-7.
137. Staquet P, Lemee L, Verdier E, Bonmarchand G, Laudenbach V, Michel C, et al. Detection of *Neisseria meningitidis* DNA from skin lesion biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1168-72.
138. Toews WH, Bass JW. Skin manifestations of meningococcal infection; an immediate indicator of prognosis. *Am J Dis Child*. 1974;127(2):173-6.
139. Huang HY, Wu YH, Kuo CF. *Klebsiella pneumoniae* sepsis with unusual cutaneous presentation of generalized pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(6):626-9.

140. Beier KH, Heegaard W, Rusnak RA. Acute neonatal scalp abscess and E coli bacteremia in the ED. *Am J Emerg Med.* 1999;17(3):241-3.
141. Ozkaya-Parlakay A, Ozer-Bekmez B, Kara A, Kuskonmaz B, Akcoren Z, Arikan-Dagli S, et al. An Important Finding of Systemic Aspergillosis: Skin Involvement and Amphotericin B Resistance in an Adolescent. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):343-6.
142. Ruiz V, Barnadas MA, Matas L, Bagué S, Alomar A. [Disseminated cryptococcosis presenting as skin nodules resembling erythema nodosum]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(3):221-3.
143. Wu DC, Chan WW, Metelitsa AI, Fiorillo L, Lin AN. Pseudomonas skin infection: clinical features, epidemiology, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(3):157-69.
144. Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Wanten GJ, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in Staphylococcus aureus and Streptococcus species bacteremia. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(2):86-94.
145. Siroky MB, Moylan R, Austen G, Jr., Olsson CA. Metastatic infection secondary to genitourinary tract sepsis. *Am J Med.* 1976;61(3):351-60.
146. Horino T, Hori S. Metastatic infection during Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect Chemother.* 2020;26(2):162-9.
147. Praino ML, Neyro SE, Procopio A, Vázquez M, Rey S, Marone S, et al. [Metastatic infections in children with Staphylococcus aureus bacteremia]. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(4):331-4.
148. Garcia de la Torre M, Romero-Vivas J, Martinez-Beltran J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza E. Klebsiella bacteremia: an analysis of 100 episodes. *Rev Infect Dis.* 1985;7(2):143-50.
149. Cheng DL, Liu YC, Yen MY, Liu CY, Wang RS. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with Klebsiella pneumoniae bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1557-9.
150. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, et al. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with Klebsiella pneumoniae liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):642-50.
151. Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, van der Plas RN, Kuijper EJ. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(10):643-9.
152. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S63-9.
153. Gargiulo P, Arenare L, Gridelli C, Morabito A, Ciardiello F, Gebbia V, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of 6 randomized trials. *BMC cancer.* 2021;21(1):549.
154. Ljung L, Smeds J, Persson G, Jirlen L, Toolanen G. [Immunosuppression may mask severe infection. Septic arthritis in tocilizumab treatment yielded only modest acute-phase reaction]. *Lakartidningen.* 2012;109(38):1678-9.

155. Greenberg JA, Hohmann SF, James BD, Shah RC, Hall JB, Kress JP, et al. Hospital Volume of Immunosuppressed Patients with Sepsis and Sepsis Mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(8):962-9.
156. Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, Carcillo JA, Sepkowitz KA, Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(11 Suppl):S578-90.
157. Lorton F, Chalumeau M, Martinot A, Assathiany R, Roue JM, Bourgoin P, et al. Epidemiology of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children and Its Evolution: A Population-Based Study in France. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(6):e325-e32.
158. Mallolas J, Gatell JM, Miro JM, Marco F, Bisbe J, Jimenez de Anta MT, et al. Analysis of prognostic factors in 274 consecutive episodes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antibiot Chemother (1971)*. 1991;44:106-14.
159. Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, Jimenez de Anta MT, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis*. 1988;10(3):629-35.
160. Nasrullah A, Javed A, Tariq U, Young M, Moeen Z, Balaan M. Purpura Fulminans: a Rare but Fierce Presentation of Pneumococcal Sepsis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(1):001373.
161. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Requena C, Requena L, Aragües M, Fernandez Herrera J, et al. Acute bacterial septic vasculopathy. *Int J Dermatol*. 2013;52(9):1071-80.
162. Kerstens PJ, Endtz HP, Meis JF, Oyen WJ, Koopman RJ, van den Broek PJ, et al. Erysipelas-like skin lesions associated with *Campylobacter jejuni* septicemia in patients with hypogammaglobulinemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(9):842-7.
163. Hagen AG, Lassen J, Berge LN. Erysipelas-like disease caused by *Yersinia enterocolitica*. *Scand J Infect Dis*. 1974;6(1):101-2.
164. Bradaric N, Milas I, Luksic B, Bojic-Tonkic M, Karanovic J. Erysipelas-like cellulitis with *Pasteurella multocida* bacteremia after a cat bite. *Croat Med J*. 2000;41(4):446-9.
165. Roberts R, Tarpay MM, Marks MI, Nitschke R. Erysipelaslike lesions and hyperesthesia as manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *JAMA*. 1982;248(17):2156-7.
166. Bin Abdulhak AA, Zimmerman V, Al Beirouti BT, Baddour LM, Tleyjeh IM. *Stenotrophomonas maltophilia* infections of intact skin: a systematic review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(3):330-3.
167. Agger WA, Mardan A. *Pseudomonas aeruginosa* infections of intact skin. *Clin Infect Dis*. 1995;20(2):302-8.
168. Ishihara T, Ozawa H. Ecthyma gangrenosum mimicking cellulitis. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1787-8.
169. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L, Javor S, Toniolo A, et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-93.

170. Vincent JM, Demers DM, Bass JW. Infectious exanthems and unusual infections. *Adolesc Med.* 2000;11(2):327-58.
171. Drago F, Paolino S, Rebora A, Broccolo F, Drago F, Cardo P, et al. The challenge of diagnosing atypical exanthems: a clinico-laboratory study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1282-8.
172. Haussner F, Chakraborty S, Halbgebauer R, Huber-Lang M. Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:891.
173. Mulliken RA, Casner MJ. Oral manifestations of systemic disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2000;18(3):565-75.
174. Biscaye S, Demonchy D, Afanetti M, Dupont A, Haas H, Tran A. Ecthyma gangrenosum, a skin manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy child: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(2):e5507.
175. Jaque A, Moll-Manzur C, Dossi MT, Berroeta-Mauriziano D, Araos-Baeriswyl E, Monsalve X. [Ecthyma gangrenosum caused by *Staphylococcus aureus*]. *Rev Chilena Infectol.* 2016;33(3):336-9.
176. Gargouri L, Maaloul I, Kamoun T, Maalej B, Safi F, Majdoub I, et al. Ecthyma gangrenosum: A manifestation of community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in three infants. *Arch Pediatr.* 2015;22(6):616-20.
177. Chicco D, Jurman G. Survival prediction of patients with sepsis from age, sex, and septic episode number alone. *Sci Rep.* 2020;10(1):17156.
178. Motzkus CA, Luckmann R. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2017;32(8):473-9.
179. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):801-7.
180. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, et al. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(3):452-9.
181. Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Bakker J, et al. Changes in peripheral perfusion relate to visceral organ perfusion in early septic shock: A pilot study. *J Crit Care.* 2016;35:105-9.
182. Davis MD, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6):944-56.
183. Perera TB, Murphy-Lavoie HM. Purpura Fulminans. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021.*
184. Joseph J, Truong K, Smith A, Fernandez-Penas P. Dermatology inpatient consultations in a tertiary hospital - a retrospective analysis. *Int J Dermatol.* 2021.
185. Rekhman S, Alloo A. Investing in the future of inpatient dermatology: the evolution and impact of specialized dermatologic consultation in hospitalized patients. *Cutis.* 2018;102(4):226-8.

186. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care*. 2004;8(6):R409-13.
187. Vaiman M, Lasarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum versus ecthyma-like lesions: should we separate these conditions? *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(4):69-72.
188. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196.
189. Ruangsomboon O, Boonmee P, Limsuwat C, Chakorn T, Monsomboon A. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg Med*. 2021;21(1):2.
190. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac 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;317(3):290-300.
191. Shah M, Crane JS. Ecthyma Gangrenosum. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2019.
192. Chen YS, Liu YC, Yen MY, Wang JH, Wann SR, Cheng DL. Skin and soft-tissue manifestations of *Shewanella putrefaciens* infection. *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):225-9.
193. Collazos J, de la Fuente B, de la Fuente J, Garcia A, Gomez H, Menendez C, et al. Factors associated with sepsis development in 606 Spanish adult patients with cellulitis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):211.



Skin and sepsis: contribution of dermatology to a rapid diagnosis

A. Pulido-Pérez^{1,4} · M. Bergón-Sendín^{1,4,5} · R. Suárez-Fernández^{1,4,5} · P. Muñoz-Martín^{2,3,4,5} · E. Bouza^{2,3,4,5}Received: 13 October 2020 / Accepted: 19 March 2021
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

In patients who develop sepsis, whether due to primary, secondary or metastatic lesions, the skin is frequently affected. However, there are unresolved aspects regarding the general clinical manifestations in the skin or the prognosis and/or therapeutic implications. The main challenge in the approach to sepsis is its early diagnosis and management. In this review, we address the sepsis–skin relationship and the potential impact of early dermatological intervention on the septic patient through ten basic questions. We found little evidence of the participation of the dermatologist in sepsis alert programs. There are early skin changes that may alert clinicians on a possible sepsis, such as skin mottling or variations in acral skin temperature. In addition, the skin is an accessible and highly cost-effective tissue for etiological studies of some forms of sepsis (e.g., meningococcal purpura) and its involvement defines the prognosis of certain patients (e.g., infective endocarditis).

Keywords Sepsis · Bacteremia · SSTIs · Red flag symptoms · Bacterial toxins · *Staphylococcus aureus* · *Streptococcus pyogenes* · *Pseudomonas* · Purpura fulminans

Introduction

Sepsis is a high mortality syndrome with an estimated incidence of 48.9 million of cases and 11 million of sepsis-related deaths worldwide in 2017 [1]. The main challenge in the approach to sepsis is its rapid management focusing in three aspects: immediate recognition of the syndrome (sepsis alert), search for the etiology, and a therapeutic solution. The management of sepsis is aimed at controlling the source and the administration of adequate antimicrobial treatment [2]. It is well accepted that sepsis is a multidisciplinary problem requiring the involvement of health care workers from different areas [3] who keep a high "alert" over the condition;

however, the role "assigned" in the alert and management of sepsis to groups other than intensivists or anesthetists is sometimes minimal, unclear, or even unexplored. Few studies have been carried out on the contribution dermatologists have regarding the alerts, treatment, and prognosis of sepsis.

Here we designed ten questions to help us review the sepsis–dermatology relationship. To examine the available knowledge on the subject, we carried out a search in Pubmed that included the terms "sepsis", "septic shock", "bacteremia", "fungaemia" AND "skin", "skin and soft tissue infections", "SSTIs", "skin and skin structure infections", and "SSSTIs". Overall, the information discussed in this review is based on data published throughout the

Ana Pulido-Perez and Emilio Bouza contributed equally to this study

✉ A. Pulido-Pérez
ana.pulido@salud.madrid.org
M. Bergón-Sendín
mbergon1@yahoo.es
R. Suárez-Fernández
Ricardo.suarez@salud.madrid.org
P. Muñoz-Martín
patricia.munoz@salud.madrid.org
E. Bouza
Emilio.bouza@gmail.com

- ¹ Department of Dermatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain
- ² CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Madrid, Spain
- ³ Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- ⁴ Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón, Madrid, Spain
- ⁵ Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

last 20 years. However, in topics on which there is little or no recent information, we considered any available article, regardless of the year of publication. It is not the purpose of this manuscript to discuss the various definitions of sepsis and its modifications over the years [4].

What percentage of episodes of sepsis originates from skin or soft tissue infections (SSTIs)?

The origin of infection in septic patients has been assessed in several studies. The results vary significantly depending on the location of the study, patient's comorbidities (oncological, burned, transplanted, etc.) [5], age (neonates vs. adults), or type of unit at which patients were treated, e.g., intensive care units [6]. In a study carried out in Colombia that included several hospitals and patients diagnosed with sepsis admitted through emergency rooms [7], SSTIs were the fourth most common cause of sepsis (9.4%) after the urinary tract (27.6%), lower respiratory tract (27.4%), and intra-abdominal infections (10.8%). Moreover, 24% of septic episodes that originated from skin or soft tissue infections evolved to septic shock (total SOFA score 2). Twenty-eight per cent of these patients were transferred to the ICU, had an overall mortality of 8%, and an average stay in the critical care unit of 13 days. Mortality in urinary sepsis, taken as a reference, was 5% [7]. In another series of 11,182 septic patients, SSTIs were the origin of 7% of the cases [8]. Jeganathan et al. [8, 9] established that SSTIs were the fifth cause of sepsis. The prevalence of SSTIs-derived sepsis is summarized in Table 1.

Conclusions: With few exceptions, the information published to date on the percentage of sepsis that originates from SSTIs is fragmented and variable. Three to 10% of

septic episodes originate from SSTIs, being a relevant cause of sepsis (third to fifth).

What are the most common SSTIs that may lead to a sepsis?

SSTIs cause at least 14 million outpatient visits per year in the USA [10] and approximately 900,000 admissions [11]. It is also a significant problem in Europe and other continents [12]. In a recent article reporting 1,250 episodes of SSTIs of patients admitted to the hospital via emergency departments, 3.3% had septic syndrome [13]. In clinical trials on SSTIs, sepsis or bacteremia was reported in 4.8–16% of the cases [14–16], particularly among patients with necrotizing infections admitted to intensive care units [17]. In subjects with diabetes mellitus, either bacteremia, endocarditis, or sepsis were the most common associated complications, occurring in 25% of patients with SSTIs (compared to 16% in non-diabetic patients ($p < 0.01$) [18]. Current available data on the incidence of sepsis by type of SSTIs are scarce or imprecise. A possible explanation for this is the use of complementary tests in patients with SSTIs. The Infectious Diseases Society of America guidelines do not recommend systematic blood cultures in patients with cellulitis and erysipelas [19] given the low percentage of positive results (4–13%). According to the guidelines, blood cultures should only be carried out in patients with malignancies, receiving chemotherapy, severe immunodeficiencies, immersion wounds, or those resulting from bites. However, Van Daalen et al. suggest these criteria to be reviewed [16] since the risk of bacteremia may also depend on the extent and depth of skin and soft tissue lesions, the patient's immune status, and the nature of the causative microorganism. Thus, in infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1 Prevalence of sepsis with origin in a SSTI

Reference	Bacteremia or sepsis	Etiology	SSTI origin Prevalence	Other
Caraballo et al. [7]	2,510 patients with severe sepsis or septic shock in emergency departments	Not reported	9.4%	Significant association between site of infection and in-hospital mortality (SSTI: OR 2.6; 95% CI, 1.4–5.0; $p = 0.003$)
Leisman et al. [8]	11,182 patients with sepsis or septic shock	Not reported	7%	Observational cohort study in nine hospitals in USA
Jeganathan [9]	248 patients with sepsis	Not reported	7%	Approximately 50% of septic patients with SSTIs had no organ dysfunction
Daneman et al. [68]	Episodes of BSI in ICU 1159 critically ill patients	Several	3%	
Martínez et al. [69]	99 ICU's in Spain 3363 patients	Several	7%	Importance of source control
Leligdowicz et al. [70]	7,974 consecutive patients with septic shock	Several	8%	Mortality depending on source

BSI bloodstream infections, ICU intensive care units, GAS group A *Streptococcus*, IV intravenous

(MRSA), there may be a greater propensity of bacteremia, with an estimated 10–18% incidence of occurrence of infections severe enough to require hospital admission [16, 20, 21]. Overall, there is a greater risk of invasive infections in cases in which infections reach the subcutaneous tissue or require surgical debridement, e.g., necrotizing fasciitis (Fig. 1), diabetic foot infections, or pressure ulcers. Table 2 summarizes the incidence of bacteremia of known situations in patients with different types of SSTIs.

Conclusions: The risk of sepsis from a SSTI varies significantly and depends on factors such as age, severity of local infection, necrosis, or existence of underlying diseases such as diabetes mellitus. From an anatomical point of view, the greatest risk of bacteremia has been described for infections that reach the subcutaneous tissue and require surgical treatment, ranging between 1 and 63%.

How frequently do patients with non-infectious skin diseases, including those with burns, develop sepsis?

Patients with an altered epidermal barrier or chronic dermal diseases have an increased risk of developing infection and sepsis. Although the incidence in this group of patients is not precisely known, in subjects with atopic dermatitis it has been reported that poor control of this condition may be related to potentially lethal complications such as infectious endocarditis [22, 23]. Other chronic dermal diseases associated with an increased risk of bacterial superinfection and potential sepsis are scabies [24], mycosis fungoides [25], or epidermolysis from toxic or genetic causes [26]. Almeida et al. (Brazil) compared the incidence of sepsis between patients admitted to the dermatology and internal medicine wards and found a prevalence 7.2% and 2.2%, respectively [27]. In another study, carried out in from India, 40 (4.65%) out of 860 patients admitted to dermatology wards



Fig. 1 Necrotizing fasciitis

developed sepsis. Most patients with sepsis had vesicular bullous dermatosis (42.5%), erythroderma (25%) and toxic epidermal necrolysis (22.5%). Sepsis was severe in 17 cases (42.5%) and 15 patients died [28]. MRSA was the most commonly isolated microorganism (25.9%), followed by *Acinetobacter spp.* (13.6%), *Pseudomonas spp.* (10.5%), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) (8.7%), and *Klebsiella spp.* (5.8%).

A peculiar and paradigmatic example of sepsis in patients with epidermal barrier defects is represented by subjects with burns over 20–25% of the body surface or "large burns". In this subgroup of patients, sepsis is not only the main cause of mortality, but also determinant of hospital stay [29]. The incidence of sepsis in subjects with large burns varies between 3 and 30% depending on the definitions that apply to this subgroup [30]. In a retrospective study by Fochtmann-Frana et al. 114 patients developed 171 episodes of bacteremia/fungaemia associated to Gram-negative bacteria (46%), Gram-positive bacteria (40%), and fungi (14%) [31].

Conclusions: There is no accurate data on the overall incidence of sepsis in patients with chronic skin diseases. However, it seems there is increased risk in subjects with chronic inflammatory dermatoses such as atopic dermatitis or in those in whom there is significant loss of the epidermal barrier: autoimmune blistering diseases, toxic epidermal necrolysis or patients with burns.

Is there increased risk of sepsis in dermatologic patients undergoing treatment with biological drugs for inflammatory skin diseases?

At present, there are several immunotherapeutic modalities for the treatment of inflammatory skin diseases, and despite their proven efficacy and safety, the risk of developing certain infections may increase in certain situations. These drugs are frequently used for the management of psoriasis, hidradenitis suppurativa, and autoimmune blistering diseases. The largest clinical experience to date has been documented with tumor necrosis factor- α inhibitors (anti-TNF), i.e., infliximab, etanercept, and adalimumab, and the anti-CD₂₀ monoclonal antibody, rituximab. The adverse events developed in patients receiving these drugs are listed in national registries. A prospective meta-analysis by Garcia-Doval et al. combines the data from the Spanish (BIOBADADERM), Italian (Psocare), and Israeli (Clalit Health Services database) registries on the risk of serious infections in patients treated with anti-TNF drugs, versus classic therapies. Overall, 17,739 patients were included and they found no increased risk of serious infections in the

Table 2 Risk of bacteremia in different forms of SSSTI

Reference	Type of SSSI	Etiology	Bacteremia	Other
Gunderson et al. [71]	Erysipelas: 607 patients Cellulitis: 1578 patients	Erysipelas: 46% GAS, 29% other β -hemolytic streptococci, 14% <i>S aureus</i> , Gram-negative bacteria 11% Cellulitis: 19% GAS, 38% other β -hemolytic streptococci, 14% <i>S aureus</i> , 28% Gram-negative bacteria MRSA 14,3%, MSSA 9,3%, E coli 4,3%	Erysipelas: 4.6% positive blood cultures Cellulitis: 7.9% positive blood cultures	Meta-analysis Support the traditional view that cellulitis and erysipelas are primarily due to streptococcal species, with a smaller proportion due to <i>S aureus</i>
Lasa et al. [72]	Cellulitis 140 patients	Not reported	8.6% positive blood cultures	Retrospective study in an Argentinean hospital
Halavaara et al. [73]	cSSSI 460 patients	Not reported	23.6% positive blood cultures: GAS 31,1% <i>S aureus</i> 31,1%	Retrospective population-based study from two Nordic cities cSSSI: SSSI that involves deep subcutaneous or requires surgery
Trenches et al. [74]	Skin abscess/boils 78 cases (skin abscess) out of 445 superficial SSSIs	<i>S aureus</i>	1 bacteremic patient (1,3%)	Retrospective study of pediatric cases with superficial SSSIs
Espejo et al. [75]	Pressure ulcers	<i>S aureus</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp	1.70 episodes/10,000 adult hospital discharges (56 consecutive episodes of bacteremia in 53 patients)	Prospective observational cohort study of patients with bacteremia associated with pressure ulcers at a teaching hospital between January 1984 and December 2015
Redelings et al. [76]	Pressure ulcers 114,380 persons where pressure ulcers were reported as a cause of death	–	39.7% septicemia in pressure ulcer-associated deaths	Descriptive study of pressure ulcer-associated deaths in USA. Data from national multiple cause-coded death records from 1990 to 2001
Chen et al. [77]	Diabetic foot 812 diabetic patients with foot ulcers	MRSA (57% of invasive infections)	141 invasive infections, 63% bacteremic	Retrospective cohort study
Shaik et al. [78]	Necrotizing fasciitis 331 cases	<i>Streptococcus</i> spp (38,4%) <i>Staphylococcus</i> spp (36,6%) <i>Bacteroides</i> spp(21,5%) <i>E coli</i> (11,4%) <i>Pseudomonas</i> sp (7,7%)	27,8% septic shock	Retrospective analysis of cases admitted to surgical ICU in Qatar
García-Marín et al. [79]	Necrotizing fasciitis 59 cases	Not reported	49,1% severe sepsis	Retrospective analysis of patients admitted to emergency room in a Spanish hospital

GAS Group A *Streptococcus*, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, cSSSI complicated skin and skin structure infections, SSSIs skin and soft tissue infections, ICU intensive care unit

group of patients treated with anti-TNF drugs compared to conventional systemic therapies [32]. However, in the current literature, isolated cases of sepsis or bacteremia have been reported in patients treated with biological drugs for inflammatory skin diseases as described below:

- Psoriasis: MSSA bacteremia, endophthalmitis, and osteomyelitis in a patient with diabetes treated with the interleukin-17A inhibitor, secukinumab [33], *Staphylococcus aureus* bacteremia with iliac artery endarteritis in a patient receiving ustekinumab [34], *Nocardia farcinica* bacteremia in a patient on long term prednisolone and etanercept [35], one case of urinary sepsis in an observational retrospective study including 102 patients with plaque-type psoriasis receiving etanercept [36].
- Hidradenitis suppurativa: fatal pneumococcal sepsis in a patient treated with infliximab [37], *Gemella morbillorum* bacteremia after infliximab therapy [38], one case of bacteremia in a parallel randomized trial of adalimumab including 154 adult patients [39].
- Autoimmune blistering diseases: one case of sepsis due to *Citrobacter freundii* in a prospective non-randomized open case series that included eight patients with pemphigus [40], two cases of sepsis in a phase II clinical trial (45 patients with pemphigus, one death due to *Staphylococcus aureus* sepsis) [41], one patient died of sepsis in a case series including ten patients with severe or resistant pemphigus [42], and two patients died from sepsis while receiving rituximab for bullous pemphigoid in a critical analysis of the literature [43].

Conclusions: To date, except for isolated cases, there are no data in the literature indicating an increased risk of sepsis in patients treated with biological drugs for inflammatory skin diseases.

What are the secondary or metastatic cutaneous manifestations developed during sepsis?

Published data on the frequency at which septic patients develop skin or soft tissue manifestations is scarce and imprecise. Most papers refer to specific clinical pictures linked to certain pathogens, such as purpura fulminans or ecthyma gangrenosum [44]. Table 3 classifies skin manifestations that can be found in the septic patient, either as a primary source of infection or as lesions developed in the course of a non-cutaneous infection. Taquin et al. recently described a prevalence of nine per cent of skin lesions associated with bacteremia (34 patients out of 375 in one year). Of these, 18% correspond to secondary cutaneous manifestations ($n = 7$) [45].

In the course of an infectious process, the microorganisms causing sepsis may reach the skin surface by hematogenous spread or by extension from an extracutaneous focus close to the skin (arthritis, bursitis, myositis, osteomyelitis, or visceral abscesses). In addition, the production of toxins by some microorganisms or the hemodynamic and/or hemostatic manifestations of sepsis would pathogenically explain the rest of secondary cutaneous lesions. Based on their pathogenesis, these findings can be classified into four large groups: septic vasculopathy (Figs. 2, 3, 4, 5), hemostatic and hemodynamic changes (Fig. 6), toxigenic exanthems, and contiguous lesions (Fig. 7), summarized in Table 4. Because of its high mortality rate and risk of permanent sequelae, purpura fulminans deserves additional consideration. The underlying pathogenesis is based on the disruption of the intrinsic anticoagulation cascade, with protein C deficiency being considered the leading factor in this process. In most cases, the condition emerges as a consumptive coagulopathy associated with severe sepsis. The main etiological agents are *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*, the latter being a predictor of amputation risk

Table 3 Cutaneous findings in septic patients

	Primary skin findings	Secondary skin findings
Definition	Lesions that are the primary source of infection	Manifestations that develop by extension or dissemination from a non-cutaneous site of infection, as well as indirect damage mediated by toxins or hemostatic/hemodynamic changes
Types	SSTIs	Metastatic: septic emboli or hematogenous spreading Contiguous: extension from a non-cutaneous source of infection close to the skin Toxigenic: exanthema produced by the release of bacterial toxins Hemodinamic/hemostatic: tissue damage secondary to hypoperfusion
Clinical pictures	Skin abscess, erysipela, cellulitis, necrotizing fasciitis (, foot/vascular or pressure ulcer	See Table 4

SSTIs skin or soft tissue infections

Table 4 Secondary or metastatic skin manifestations in the septic patient

Pathophysiology	Septic vasculopathy [80] ^a	Hemostatic and hemodynamic changes	Toxicigenic exanthems [#] [81, 82]	Contiguous lesions
Skin findings	Petechiae, palpable purpura, pustules, nodules, <i>livido racemosa</i> , ulcers, necrosis (Figs. 2, 3)	Purpuric/contusiform macules, haemorrhagic blisters, necrosis (predominantly acral, Fig. 6), distal temperature drop	Macular exanthema, morbilliform, periorificial, acral scaling	Cellulitis ^b (Fig. 7), subcutaneous abscesses, fasciitis and septic thrombophlebitis
Well-defined entities with characteristic skin signs	Ecthyma gangrenosum (Fig. 4), acute (Fig. 5) and chronic meningococcal meningitis, bacterial endocarditis	Purpura fulminans [46, 83], symmetrical gangrene	Staphylococcal toxic shock syndrome (STSS), Streptococcal toxic shock-like syndrome	–
Microbiology	<i>S aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Fusarium</i> spp., <i>Mucor</i> spp	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteria</i>	<i>Staphylococcus</i> spp (<i>S aureus</i>), any staphylococcal infection could be associated with nonmenstrual STSS Menstrual STSS toxin: TSST-1 Nonmenstrual STSS toxins: TSST-1, SE serotype B, SE serotype C <i>Streptococcus</i> spp (GAS), toxic shock syndrome usually associated with severe necrotizing soft tissue infections: Streptococcal mitogenic exotoxin Z (among others)	Gram-negative or Gram-positive bacteria producing infection at joint, bone or visceral sites
Histopathology	Dermal vessel thrombosis, leukocytoclastic vasculitis, intraluminal microorganisms, perivascular neutrophilic infiltrate	Thrombotic vasculopathy of the dermo-hypodermal vessels, blood extravasation, absence of inflammatory cells	Focal epidermal spongiosis, isolated necrotic keratinocytes, superficial dermal lymphocyte/neutrophilic infiltrate	Leukocytoclastic vasculitis, dermal-hypodermal vessel thrombosis, neutrophilic inflammatory infiltrate

GAS: Group A *Streptococcus*

^aMainly purpuric lesions

^bUnlike primary cellulitis, there may be bilateral involvement (unusual clinical presentation)

in adult survivors [46]. Clinically, two patterns of purpura fulminans associated with these bacteria have been defined: "neurological presentation" and "acute circulatory failure presentation", which may overlap. From a cutaneous point of view, purpura fulminans differentiates from other purpuric lesions by its rapid progression and characteristic acral involvement.

Conclusions: Few studies assess the incidence and type of secondary cutaneous manifestations in septic patients. The incidence, distribution, and histopathological characteristics of these findings have not been studied beyond data on some specific pathogens.

Which are the microorganisms that cause secondary or metastatic skin lesions more frequently?

Regarding the main microorganisms causing sepsis in which secondary or metastatic skin involvement has been described, only isolated or series of cases have been reported in the literature. Among the causative agents of sepsis, Gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus* [47], *Streptococcus* spp. [48]), Gram-negative cocci (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa* [49]), yeasts (*Candida* spp [50], [51]) *Cryptococcus neoformans* and some filamentous fungi (*Fusarium* spp [52]) have been identified. In most cases, skin lesions accompany the symptoms of sepsis and their

manifestations may vary depending on the host's inflammatory response. However, some cutaneous manifestations may limit the etiological diagnosis (stellate purpura in infections disseminated by *Neisseria meningitidis*, ecthyma gangrenosum by *Pseudomonas aeruginosa*, or pustular lesions in disseminated candidiasis) and predicting the extension of the disease, as occurs in some disseminated infections caused by filamentous fungi (e.g., *Fusarium* spp). In the latter, the presence of angioinvasion by fungal elements in skin biopsies defines the invasiveness of mycosis. Some of the most frequently cited pathogens are summarized in Table 5.

Conclusions: Both bacteria and fungi may lead to metastatic skin lesions in the septic patient. The presence of the latter not only orients the etiology, but also the extension of the disease.

Are there early cutaneous warning signs of sepsis?

The main objective of sepsis alert campaigns is their early diagnosis and treatment. To this end, an attempt has been made to design screening algorithms that allow the rapid identification of patients with suspected sepsis who present characteristic physical signs. Although the exploratory data described in this review may present in early stages of sepsis, its development is usually accompanied by other severe signs such as alterations in mental status or deterioration of hemodynamic parameters. However,

Table 5 Microorganisms related to secondary or metastatic skin involvement in the course of sepsis

Reference	Etiology	Secondary or metastatic skin lesions Prevalence	Other (Type of study, clinical descriptions...)
Vos et al. [47]	<i>S aureus</i>	Metastatic infectious foci in soft tissue detected in 11 of 85 (12,9%) patients	Guiding signs and symptoms in 6 patients
Nelson et al. [48]	<i>Streptococcus</i> spp	Streptococcal toxic shock syndrome in 381 out of 9597 (4%) patients with invasive GAS infections	38% case-fatality rate
Vaiman et al. [49]	Enterobacteria	167 cases of EG of various etiology: 123 EG cases of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , sepsis/septicemic/bacteremia described in 72 patients (43.1%) 29 EG cases caused by other bacteria species: bacteremia was detected in 2 cases (1.2%) (<i>Pseudomonas stutzeri</i> and <i>Escherichia coli</i>)	Review that analyzes 167 cases of EG described in the literature from 1975 to 2014. All articles on EG cases with EG-specific tissue defect that had signs of general and/or local infection and skin necrosis were included and analyzed
Bae et al. [50]	<i>Candida</i> spp	53 documented systemic candidiasis cases, 19 (35.8%) had skin lesions	Skin lesions: maculopapular or nodular rash and plaques 78.9% were neutropenic patients The most common causative species in patients with candidemia and skin lesions was <i>Candida tropicalis</i>
Nucci et al. [84]	<i>Fusarium</i> spp	Rate of skin lesions among neutropenic patients: 72%; non-neutropenic patients: 52%	Patients with disseminated skin lesions were more likely to have fusarial fungemia
Sun et al. [51]	<i>Cryptococcus</i> spp	18 cases of disseminated cryptococcosis with skin involvement out of 146 cases of cryptococcosis (12.3%)	Prospective cohort comprising 146 solid organ transplant recipients with cryptococcosis

GAS Group A *Streptococcus*, EG ecthyma gangrenosum

for some authors there are a number of guiding signs that would allow action to be taken prior to the development of the classic findings of sepsis ("red flag signs": altered mental status, hypotension, tachycardia, tachypnea, oliguria, skin findings: non-blanching rash/mottled skin/acral hypoperfusion) [53, 54]. In pediatric meningococcal disease, these signs would occur in at least three out of four patients, with a mean of eight hours (mean of five hours prior to the appearance of the classic signs). Two such signs may be identified in the skin: decreased temperature on the acral skin surface, due to early microvascular abnormalities in septic shock, and skin pallor/patchy changes in coloration (mottled skin). The latter is caused by incipient skin hypoperfusion due to the endothelial dysfunction characteristic of sepsis [55]; a patchy discoloration that typically occurs around the knees, elbows, and sometimes in other sites, indicating irregular constriction of the vessels. Ait Oufella et al. [56–58], noted this sign and scored it between zero and five, five being the maximum degree of mottling. These authors have shown that there is a relationship between the extent of skin mottling and the impairment of skin microcirculation (Fig. 8).

Conclusions: The decrease of temperature on the acral skin surface and the development of skin pallor or patchy



Fig. 2 Septic vasculopathy. a: Purpura and necrosis (*Escherichia coli* sepsis); b: Purpuric pustules (*Staphylococcus aureus* bacteremia)



Fig. 3 Gangrenous cellulitis (*Pseudomonas aeruginosa* sepsis)

changes in coloration (mottled skin) have been described as early signs in the skin in septic patients and in some cases they may precede by several hours to the appearance of the classic findings of sepsis (average 8 h in meningococcal disease) (Fig. 3).

Is there available data on the participation of dermatologists regarding the warning of sepsis?

The sepsis alert circuits usually include teams in the emergency, intensive care, and infectious diseases services, as well as of other professionals involved in the care of patients with greater susceptibility to infection, e.g., immunosuppressed patients. In dermatology, although sepsis represents a serious complication of some chronic dermal diseases, there is little participation of specialists in this discipline in the care process of the septic patient. Authors such as Taquin et al. highlight the value of skin lesions in patients with bacterial diseases as a source of information when starting empirical antibiotic treatment [45]. The French group for the study of infectious endocarditis (*Association Pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse*) carried out a prospective study in 2014 to analyze the clinical descriptions of the classic dermatological signs of endocarditis: Osler's nodes, Janeway's spots, purpura, and conjunctival hemorrhages. However, a systematic skin surface examination was not performed in all patients in the study and the documented findings corresponded to descriptions made by non-dermatologist physicians. Both aspects may lead to an underestimation of the real incidence of skin signs associated with infectious endocarditis [59] and the prognostic value of skin manifestations, which highlights the limited involvement of dermatologists in this field.



Fig. 4 Ecthyma gangrenosum

Conclusions: To date, no studies have been carried out to assess the potential contribution of dermatologists in sepsis alert circuits.

To what extent can skin examination define the cause of a septic event?

Although the microbiological diagnostic technique of choice in the septic patient is blood culture, its cost-effectiveness varies depending on the time of extraction prior the administration of antimicrobials, or the presence of slow-growing, intracellular, or specially growth-demanding microorganisms [60]. In this regard, some authors have attempted to determine the usefulness of skin samples in the early etiological diagnosis of septic patients. Most of the works are restricted to patients who develop purpura, where obtaining samples for microbiological studies presents variable results. The paradigmatic example of these techniques is the direct microscopic examination by Gram stain of the skin smear directly collected from the purple lesions in patients with suspected meningococcal sepsis [61]. Gram-negative diplococci are identified in approximately 70% of cases, a percentage that may vary depending on the evolution time of the lesions or the bacterial inoculum present in them. In an attempt to increase the profitability of skin lesions and shorten the diagnostic process, molecular diagnostic techniques have been incorporated. In a study carried out by Staquet et al. in 34 patients with purpura fulminans, the cost-effectiveness of identifying *Neisseria meningitidis* in skin biopsies using molecular diagnostic techniques (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) was investigated. In this series, *Neisseria meningitidis* was identified by RT-PCR in 100% of the cases (34/34), while the culture was positive in 14.7% (5/34). When comparing the cost-effectiveness of the molecular study in skin samples versus blood, a higher



Fig. 5 Stellate purpura in acute meningococemia

detection capacity was obtained in skin than in blood samples (17/17 in skin versus 10/17 in blood) [62]. One of the reasons that may explain this fact is that skin samples are less affected by prior antibiotic therapy in comparison to blood or cerebrospinal fluid. Dautzenberg et al. also documented the usefulness of PCR in identifying *Streptococcus pneumoniae* in skin biopsies of a case of purpura fulminans by sequencing 16 s rRNA [63]. Thus, clinical practice and management guidelines for bacterial meningitis of the French Society of Infectious Diseases recommend the molecular study of skin samples together with conventional culture and direct examination [64]. Regarding the presence of primary skin lesions (abscess, cellulitis, surgical wound infection, etc.) as a source of pathogens in sepsis, the basic diagnostic scheme includes obtaining samples by skin biopsy or collecting the exudate from suppurative lesions, and study them by direct microscopic examination (Gram, calcofluor-white stains) and subsequent culture. In order to reduce the time for an etiological diagnosis, molecular diagnostic techniques have also been introduced. Currently, there is a test for rapid detection of *Staphylococcus aureus* in wounds (Xpert MRSA/SA skin and soft tissue infection assay, GeneXpert, Cepheid*Inc., Sunnyvale, CA), capable of providing results in one hour, with a sensitivity of 97%, a specificity of 96%, positive predictive value of 92%, and negative predictive value of 99% [60].

Conclusions: The highest yield for skin samples in septic patients study has been obtained from meningococcal sepsis purpura. In acute meningococcal infection, skin samples show higher sensitivity in comparison to blood cultures, even when empirical antibiotic treatment has already been initiated (Fig. 5).

Can skin signs allow to predict the outcome of sepsis?

Monitoring peripheral circulatory changes is a useful non-invasive tool to predict the prognosis of septic patients [65]. As mentioned previously, one of the best characterized exploratory data is "skin mottling". The scoring described by Ait Oufella et al. to evaluate this sign is a good predictor of mortality, even if rapid measures are taken [56–58]. The assessment of this sign is simple and has been corroborated by other authors [66, 67]. Coudroy et al. have shown that mottling may be present not only in patients with septic shock but also in subjects with acute respiratory failure [66]. Its presence is associated with higher Sequential Organ Failure Assessment scores. Monitoring before and after resuscitation maneuvers is recommended. The main limitation occurs in patients undergoing intensive vasopressor treatment, burned, amputated, or black subjects. Therefore, we have a simple dermatological examination data associated with a poor prognosis of sepsis and for some authors it is a subjective sign, with inter-observer variations. Another aspect to highlight is the presence of metastatic skin lesions as a marker of disease extension. In the infectious endocarditis work carried out by the French group, the authors found that in patients with skin manifestations secondary to endocarditis, the risk of extracardiac complications was higher, particularly in cerebral septic embolisms [59].

Conclusions: Skin mottling score is one of the most useful tools to assess the prognosis of septic patients. Skin lesions described so far as metastatic (i.e. secondary skin



Fig. 7 Contiguous cellulitis (septic arthritis and *Staphylococcus aureus* sepsis)

lesions in infective endocarditis) represent a marker of disease extension with prognostic implications.

We have found scarce evidence of the participation of dermatologists in sepsis alert programs, which is probably the reason why skin descriptions are scarce and imprecise. However, there are early skin changes capable of alerting clinicians such as skin mottling or variation in acral temperature. In addition, the skin represents an accessible and highly cost-effective tissue in the etiological study of some forms of sepsis (e.g., meningococcal purpura) and its involvement defines the prognosis of some patients (e.g., infective endocarditis). Despite the obvious advantages that a detailed cutaneous examination seems to offer,



Fig. 6 Acral gangrene in sepsis



Fig. 8 Skin mottling over the knee (mottling score as described by Ait Oufella et al.: Score 0, no mottling; score 1, modest mottling area (coin size) localized to the center of the knee; score 2, moderate mottling area that does not exceed the superior edge of the kneecap; score 3, mild mottling area that does not exceed the middle thigh; score 4, severe mottling area that does not exceed the fold of the groin; and score 5, extremely severe mottling area that exceeds the fold of the groin)

in routine clinical practice the skin does not receive the attention that might be expected. It is likely that providing basic dermatologic training for physicians involved in the diagnosis and treatment of septic patients would improve the diagnostic resources used and the care of a significant percentage of patients.

Funding None.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no competing financial interests.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not include studies carried out with animals.

References

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–11.
- Rello J, Valenzuela-Sanchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: a review of advances in management. *Adv Ther*. 2017;34:393–2411.
- Bunsow E, Gonzalez-Del Vecchio M, Sanchez C, Munoz P, Burillo A, Bouza E. Improved sepsis alert with a telephone call from the clinical microbiology laboratory: a clinical trial. *Medicine*. 2015;94:e1454.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
- Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019;98:1051–69.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.
- Caraballo C, Ascuntar J, Hincapie C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin. *Colombia Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31:47–56.
- Leisman DE, Goldman C, Doerfler ME, Masick KD, Dries S, Hamilton E, et al. Patterns and outcomes associated with timeliness of initial crystalloid resuscitation in a prospective sepsis and septic shock cohort. *Crit Care Med*. 2017;45:1596–606.
- Jeganathan N, Yau S, Ahuja N, Otu D, Stein B, Fogg L, et al. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J Crit Care*. 2017;41:170–6.
- Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med*. 2008;168:1585–91.
- Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, Reyes K, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1516–8.
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:7–13.
- Llopis F, Gonzalez-Castillo J, Julian-Jimenez A, Ferre C, Gamazo-Rio JJ, Martinez M, et al. Review of 1.250 episodes of skin and soft tissue infections attended at 49 hospital emergency departments. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27:115–21.
- Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan—results of a randomised, multicentre phase 3 study. *J Infect Chemother*. 2018;24:434–42.
- Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect*. 2003;4:57–70.
- van Daalen FV, Kallen MC, van den Bosch CMA, Hulscher M, Geerlings SE, Prins JM. Clinical condition and comorbidity as determinants for blood culture positivity in patients with skin and soft-tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1853–8.
- Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, Norrby-Teglund A, Skrede S, De Waele JJ. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:8–17.
- Dryden M. Complicated skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology, risk factors, and presentation. *Surg Infect*. 2008;9:s3–10.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e10–52.
- Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2010;51:895–903.
- Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS ONE*. 2013;8:e60057.
- Pagliarello C, Scrivani S, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. An under-recognized, life-threatening complication of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:831–2.
- Aoyagi S, Oda T, Wada K, Nakamura E, Kosuga T, Yasunaga H. Infective endocarditis associated with atopic dermatitis. *Int Heart J*. 2018;59:420–3.
- Hay RJ, Steer AC, Engelman D, Walton S. Scabies in the developing world—its prevalence, complications, and management. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:313–23.
- Larregue M, Petit A, Becq-Giraudon B, Charles-Gervais C, Laidet B, Cavaroc Y, et al. Propionibacterium acnes septicemia in a mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venerol*. 1988;115:471–3.
- Hon KL, Li JJ, Cheng BL, Luk DC, Murrell DF, Choi PC, et al. Age and etiology of childhood epidermolysis bullosa mortality. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:178–82.
- Almeida LM, Diniz Mdos S, Diniz Ldos S, Machado-Pinto J, Silva FC. Comparative study of the prevalence of sepsis in

- patients admitted to dermatology and internal medicine wards. *An Bras Dermatol*. 2013;88:739–47.
28. Asati DP, Sharma VK, Khandpur S, Khilnani GC, Kapil A. Clinical and bacteriological profile and outcome of sepsis in dermatology ward in tertiary care center in New Delhi. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77:141–7.
 29. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns Trauma*. 2017;5:23.
 30. Stanojic M, Vinaik R, Jeschke MG. Status and challenges of predicting and diagnosing sepsis in burn patients. *Surg Infect*. 2018;19:168–75.
 31. Fochtmann-Frana A, Freystatter C, Vorstandlechner V, Barth A, Bolliger M, Presterl E, et al. Incidence of risk factors for bloodstream infections in patients with major burns receiving intensive care: a retrospective single-center cohort study. *Burns*. 2018;44:784–92.
 32. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:299–308 e16.
 33. Martinez CE, Allen JB, Davidorf FH, Cebulla CM. Endogenous endophthalmitis and osteomyelitis associated with interleukin 17 inhibitor treatment for psoriasis in a patient with diabetes. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr-2017.
 34. Joost I, Steinfurt J, Meyer PT, Kern WV, Rieg S. *Staphylococcus aureus* bacteremia with iliac artery endarteritis in a patient receiving ustekinumab. *BMC Infect Dis*. 2016;16:586.
 35. Scorey H, Daniel S. *Nocardia farcinica* bacteraemia presenting as a prostate abscess. *IDCases*. 2016;5:24–6.
 36. María Fernández-Torres R, Paradelo S, Fonseca E. Long-term efficacy of etanercept for plaque-type psoriasis and estimated cost in daily clinical practice. *Value Health*. 2015;18:1158–61.
 37. Benitez-Macias JF, Garcia-Gil D, Brun-Romero FM. Fatal pneumococcal sepsis in patient with hidradenitis suppurative treated with infliximab. *Med Clin*. 2008;131:799.
 38. Vossen MG, Gattringer KB, Khalifeh N, Koreny M, Spertini V, Mallouhi A, et al. Gemella morbillorum bacteremia after anti-tumor necrosis factor alpha as acne inversa therapy. *J Clin Microbiol*. 2012;50:109–112.
 39. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846–55.
 40. Russo I, Miotto S, Saponeri A, Alaibac M. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20:1–6.
 41. Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, Mahdavi-nia M, Hajseyed-javadi M, Chams-Davatchi C. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol*. 2013;52:862–7.
 42. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, Koga H, Ishii N, Dainichi T, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e17–23.
 43. Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:672–7.
 44. Ferguson L, Chong H, Singh M. Ecthyma gangrenosum without bacteraemia: evidence in favour of a broader definition. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:324–7.
 45. Taquin H, Hubiche T, Roudiere L, Fribourg A, Del Giudice P. Prevalence and clinical characteristics of cutaneous manifestations associated with bacteraemia: a cross-sectional prospective study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:170–4.
 46. Contou D, Sonnevile R, Canoui-Poitrine F, Colin G, Coudroy R, Pene F, et al. Clinical spectrum and short-term outcome of adult patients with purpura fulminans: a French multicenter retrospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2018;44:1502–11.
 47. Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PF, van Dijk AP, Wanten GJ, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia. *Medicine*. 2012;91:86–94.
 48. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren ML, Lynfield R, et al. Epidemiology of Invasive Group A *Streptococcal* Infections in the United States, 2005–2012. *Clin Infect Dis*. 2016;63:478–86.
 49. Vaiman M, Lasarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum versus ecthyma-like lesions: should we separate these conditions? *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24:69–72.
 50. Bae GY, Lee HW, Chang SE, Moon KC, Lee MW, Choi JH, et al. Clinicopathologic review of 19 patients with systemic candidiasis with skin lesions. *Int J Dermatol*. 2005;44:550–5.
 51. Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Med Mycol*. 2010;48:785–91.
 52. Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, Trope BM, Magalhaes F, Akiti T, et al. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect*. 2014;68:85–9.
 53. Kopczyńska M, Sharif B, Cleaver S, Spencer N, Kurani A, Lee C, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient population at risk of sepsis-related deaths on the general ward. *Medicine*. 2018;97:e13238.
 54. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 2013;88:44–53.
 55. Bourcier S, Joffe J, Dubée V, Preda G, Baudel JL, Bigé N, et al. Marked regional endothelial dysfunction in mottled skin area in patients with severe infections. *Crit Care*. 2017;21:155.
 56. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37:801–7.
 57. Ait-Oufella H, Bigé N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40:958–64.
 58. Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42:2070–2.
 59. Servy A, Valeyrie-Allanore L, Alla F, Lechiche C, Nazeyrollas P, Chidiac C, et al. Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:494–500.
 60. Burillo A, Bouza E. Use of rapid diagnostic techniques in ICU patients with infections. *BMC Infect Dis*. 2014;14:593.
 61. Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, van der Plas RN, Kuijper EJ. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:643–9.
 62. Staquet P, Lemee L, Verdier E, Bonmarchand G, Laudenbach V, Michel C, et al. Detection of *Neisseria meningitidis* DNA from skin lesion biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans. *Intensive Care Med*. 2007;33:1168–72.
 63. Dautzenberg KHW, Polderman FN, van Suylen RJ, Moviat MAM. Purpura fulminans mimicking toxic epidermal necrolysis - additional value of 16S rRNA sequencing and skin biopsy. *Neth J Med*. 2017;75:165–8.
 64. Spil F. Practice guidelines for acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis). *Med Mal Infect*. 2009;39:356–67.

65. Postelnicu R, Evans L. Monitoring of the physical exam in sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:232–6.
66. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, et al. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2015;41:452–9.
67. de Moura EB, Amorim FF, da Cruz Santana AN, Kanhouche G, de Souza Godoy LG, de Jesus AL, et al. Skin mottling score as a predictor of 28-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42:479–80.
68. Daneman N, Rishu AH, Pinto R, Aslanian P, Bagshaw SM, Carignan A, et al. 7 versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials*. 2018;19:111.
69. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Goma G, Suarez D, et al. Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45:11–9.
70. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1204–13.
71. Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect*. 2012;64:148–55.
72. Lasa JS, Fernandez Recalde ML, Finn BC, Bruetman JE, Peroni J, Young P. Bacteremia in patients hospitalized with cellulitis. *Medicina*. 2012;72:298–304.
73. Halavaara M, Jaaskelainen IH, Hagberg L, Jarvinen A. Factors associated with blood culture positivity in patients with complicated skin and skin structure infection—a population-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1351–7.
74. Trenchs V, Hernandez-Bou S, Bianchi C, Arnan M, Gene A, Luaces C. Blood cultures are not useful in the evaluation of children with uncomplicated superficial skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:924–7.
75. Espejo E, Andres M, Borrallo RM, Padilla E, Garcia-Restoy E, Bella F, et al. Bacteremia associated with pressure ulcers: a prospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:969–75.
76. Redelings MD, Lee NE, Sorvillo F. Pressure ulcers: more lethal than we thought? *Adv Skin Wound Care*. 2005;18:367–72.
77. Chen SY, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive systemic infection after hospital treatment for diabetic foot ulcer: risk of occurrence and effect on survival. *Clin Infect Dis*. 2017;64:326–34.
78. Shaikh N, El-Menyar A, Mudali IN, Tabeb A, Al-Thani H. Clinical presentations and outcomes of necrotizing fasciitis in males and females over a 13-year period. *Ann Med Surg*. 2015;4:355–60.
79. Garcia Marin A, Turegano Fuentes F, Cuadrado Ayuso M, Andueza Lillo JA, Cano Ballesteros JC, Perez LM. Predictive factors for mortality in Fournier' gangrene: a series of 59 cases. *Cir Esp*. 2015;93:12–7.
80. Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Septic vasculopathy. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:22–8.
81. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:455–72.
82. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome—the seven Rs of management and treatment. *J Infect*. 2017;74:S147–52.
83. Theilacker C, Ludewig K, Serr A, Schimpf J, Held J, Bogelein M, et al. Overwhelming postsplenectomy infection: a prospective multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2016;62:871–8.
84. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis*. 2002;35:909–20.

ANEXO II

Article type: Original article

Title: Prevalence and clinical features of secondary skin lesions in septic patients with bloodstream infections

Running title: Secondary skin lesions in sepsis

Authors: Ana Pulido-Perez^{*1,4}, Carlos Sanchez-Carrillo³, Marta Bergon-Sendin^{1,4,5}, Ricardo Suarez-Fernandez^{1,4,5}, Angel Manuel Rosell-Diaz¹, Patricia Muñoz^{2,3,4,5}, Emilio Bouza^{2,3,4,5}.

*Corresponding author

Affiliations:

¹- Department of Dermatology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Spain

²- CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Spain.

³- Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

⁴- Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. Madrid. Spain.

⁵.- Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Spain

Statement of equal author contribution:

Ana Pulido-Perez and Emilio Bouza contributed equally to this study

Correspondence: Ana Pulido-Perez, Department of Dermatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid, Spain, phone number: 0034-915866680, e-mail: ana.pulido@salud.madrid.org

ORCID number: [0000-0002-0333-6090](https://orcid.org/0000-0002-0333-6090)

This article has no funding source

The authors have no conflict of interest to declare

No prior presentation of this work

IRB approval status: Reviewed and approved by Clinical Research Ethics Committee of Hospital (MICRO.HGUGM.2020-036)

Reprint request: Ana Pulido-Perez

Manuscript word count: 2788

Abstract word count: 242

Tables: 2

Figures: 3

References: 27

Keywords: sepsis, bacteremia, purpura, ecthyma gangrenosum, purpura fulminans

Key points:

- Secondary skin lesions occurred in almost 18% of patients with bloodstream infections in a general hospital. The most common clinical presentation was purpura.
- Skin involvement was more common in Gram-negative bloodstream infections, occurred more frequently in sepsis of respiratory and skin and soft tissue origin. There was a trend to a longer hospital stay and a worse prognosis in patients who developed secondary skin lesions.

Abstract

Background. Cutaneous manifestations developed in the course of sepsis are poorly documented in the medical literature beyond those related to specific pathogens or classical clinical pictures such as purpura fulminans or ecthyma gangrenosum. The objective of this study was to determine the overall prevalence of sepsis-related skin findings and evaluate their possible impact on the prognosis of septic patients.

Methods. Single-centre, retrospective study of septic patients with documented bloodstream infections admitted in a tertiary hospital during 2019. Primary skin and soft tissue infections, and non-sepsis-related skin conditions diagnosed during hospital admission were excluded.

Results. Unselected sample of 320 episodes of sepsis in 265 patients. Secondary skin lesions were documented in 57 sepsis episodes (17.8%) in 47 patients. Purpura (petechiae/ecchymosis) was the most frequent cutaneous finding in septic patients (35.5%), with non-acral involvement in more than one third of the episodes (38.5%), followed by skin and soft tissue erythema/oedema (25.8%), and maculopapular rashes (11.3%). Secondary skin lesions occurred more frequently in sepsis of respiratory ($p = 0.027$) and skin and soft tissue ($p = 0.018$) origin, as well as in sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* ($p = 0.001$). Mean hospital stay was 38.58 days and sepsis-related mortality 21.1%.

Conclusions. Our results suggest that cutaneous involvement in the course of sepsis is frequent, with purpura being the main clinical sign. The semiology described in this study, easily identifiable by non-dermatologists, should alert clinicians to the potential unfavourable course of these patients.

Introduction

There is a large number of studies in the literature on cutaneous manifestations associated with systemic diseases, except when it comes to infection, for which there are no published works on overall skin signs/symptoms in individuals with septic episodes with well-documented aetiology (bloodstream infections (BSI)). Most available studies report on specific lesions for a limited number of etiologic agents, e.g., *Pseudomonas aeruginosa* and ecthyma gangrenosum (8, 95-97). Multiple single case reports anecdotally describe cutaneous signs associated with certain microbes causing sepsis such as *Moraxella* sp_ (98), *Citrobacter* sp_ (99), *Escherichia coli* (100), *Corynebacterium jeikeium* (101), *Streptococcus pneumoniae* (102), or *Klebsiella pneumoniae* (103). In 1989, in an attempt to classify skin findings, Musher reviewed the dermatologic manifestations associated with bacterial sepsis, defining specific entities in terms of their clinical characteristics and pathophysiologic mechanisms. However, the work does not quantify frequency of the described events, nor include prognostic information (104). Other case reports or case series include well-defined clinical and histopathological entities (ecthyma gangrenosum(187), purpura fulminans(89)), excluding other less specific and general signs, such as purpura, rashes, nodules, or mucosal lesions, whose contribution to the prognosis in septic patients is unknown.

The aim of this study was to determine the overall prevalence of secondary skin manifestations in an unselected group of septic patients with documented BSI attended in our institution. Additionally, we propose a morphological classification of lesions secondary to BSI and assess the potential relationship with patient outcomes.

Material and Methods

Study design

Single-centre, descriptive, retrospective study. Patients with a diagnosis of sepsis with BSI admitted in a tertiary hospital with 1,350 beds during 2019 were included in the study. A random sample of BSI caused by either bacteria or fungi was selected from the blood culture registry of the Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department of our institution. Information on each patient was obtained from the computerized hospital electronic medical record system. Inclusion criteria were > 18 years of age, clinical criteria for sepsis (at least two quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)), and proven bacteraemia/fungaemia. Cases in which there was no diagnosis of sepsis, blood cultures were not significant, and clinical information was insufficient, were excluded from the study. Clinical variables (age, sex, medical history, department and date of hospital admission, date of discharge, need for intensive care unit (ICU) admission, duration of ICU admission, 30-day sepsis-related mortality), microbiological variables (isolation from blood cultures, origin of sepsis), and dermatological variables (dermatological history, presence and type of skin lesions), were collected. Skin and soft tissue lesions were classified according to their origin: primary (considered the cause of sepsis) and secondary (developed during the course of sepsis). Skin and soft tissue lesions developed during hospital stay but were not directly related to sepsis, or whose relationship could not be established without ruling out other entities, were excluded from the statistical analysis.

Secondary skin lesions were divided into the following categories: purpura, skin and soft tissue erythema/oedema, necrosis/ulcers, suppurative nodules/abscesses, non-

suppurative nodules (panniculitis), maculopapular rashes, conjunctival hyperemia/purpura, oral mucosal lesions and ecthyma gangrenosum. Purpura was further subdivided into non-acral petechiae/ecchymosis (Fig. 1A), acral petechiae/ecchymosis (1B), palpable purpura, haemorrhagic vesicles/pustules, and purpura fulminans. Three senior dermatologists with more than 10 years of clinical experience performed the classification. One collected and classified the dermatologic findings from clinical photographs archived in the hospital database, when available, or those described from the clinical records of each patient and included them in the questionnaires designed for each episode of sepsis in the study. Concordance between data collection and medical records was checked for 10.0% of patients with sepsis and positive blood cultures presenting skin lesions. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital (MICRO.HGUGM.2020-036).

Definitions

Sepsis: potentially life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection (screening criteria used for rapid identification of patients were established using the "QuickSOFA" method: presence of at least two of the three criteria) (15): respiratory rate > 22 breaths/minute, blood pressure < systolic blood pressure 100 mmHg, Glasgow Coma Scale ≤ 15 (mental alteration) (15).

Bacteraemia/fungaemia (BSI): isolation of one or more clinically significant microorganisms in one or more blood culture bottles.

Primary skin lesions: skin and soft tissue lesions considered the origin of sepsis.

Skin and soft tissue erythema/oedema (Fig. 2): skin and soft tissue swelling, usually accompanied by erythema (similar to erysipelas/cellulitis) with focal or multiple

involvement. Primary skin or soft tissue infections were excluded from this definition (96).

Ecthyma gangrenosum (Fig. 3A): vesicle or pustule surrounded by an erythematous-purpuric halo that rapidly progresses to necrosis and ulceration. Lesions may be single or multiple and are usually found in the genital, perineal, axillary, or sub-mammary regions, or lower extremities (128).

Purpura fulminans (Fig. 3B): painful, purpuric macules and plaques that progress to eschar formation. Lesions first affect distal extremities with rapid proximal progression (89).

Related mortality: Death occurring during the treatment period not attributable to any other cause.

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the SPSS[®] software (IBM SPSS Statistics 26.0). A p-value < 0.05 shows the outcome has statistical significance. Individual episodes of sepsis in each patient were considered for determining overall prevalence of secondary skin lesions in the study population. When a patient suffered several episodes, each was taken as a distinct event when separated by at least one month or when the microorganisms isolated from blood cultures were different. Next, comparative analyses were carried out between patients with and without secondary skin lesions considering the microorganisms isolated from blood cultures, origin of sepsis, mean duration of hospital stay, mean duration of ICU stay, and percentage of sepsis-related deaths. Quantitative variables were analysed using Student's t-test or Wilcoxon signed-rank and expressed as means (SD) and 95% CI. Comparisons of

qualitative variables was done with the Chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test and expressed as number (%).

Results

General description of the population

During 2019, the Clinical Microbiology and Infectious Disease Department detected 1,460 episodes of BSIs in our institution. We randomly selected 400 episodes for the study, from which 80 were excluded for different reasons: contamination by microorganisms with no significance in the clinical context of the patient, events in patients < 18 years of age, and those in which clinical criteria for sepsis were not fulfilled according to the data described in the medical records. Thus, 320 episodes associated to 265 patients were included in the retrospective analysis. Mean age of study participants was 66.1 years (19-97 years) and male-to-female ratio 1.5:1. At the time of blood culture sampling, 78.3% of the patients were admitted to a medical ward (12.3% to the emergency department), 17.3% were in surgical departments, and 4.4% were in the ICU. The commonest comorbidities were diabetes mellitus (28.4%), any degree of renal failure (40.6%), and active cancer (33.1%). Four point one percent of the patients were HIV positive, with CD4 cell counts < 350 cells/ μ l in more than half of the cases (54.5%); 5.3% were solid organ transplant recipients and 1.3% had undergone allogeneic bone marrow stem cell transplantation; 12.2% were diagnosed with autoimmune disease and 14.4% were receiving immunosuppressive therapy. The source of sepsis was determined in 74.1% of the episodes: urinary tract infection was the most frequent cause (31.2%), followed by abdominal (24.1%), and skin and soft tissue infections (SSTIs) (16.0%). With

regard to etiology, gram-positive organisms were responsible of 38.4% of the episodes, gram-negative of 55.3%, anaerobes of 2.8%, and fungi of 3.4%.

In 22 episodes (6.9% of total study population), skin examination was performed by dermatologists, while in the remaining cases clinical descriptions were carried out by other specialists (internists, infectious disease specialists, intensivists, etc.). Interventions by dermatologists were delivered mainly in patients with secondary skin lesions (diagnosis of secondary lesions in n=20, 35.1% of all episodes).

Clinical and microbiological characteristics of septic patients who developed secondary skin lesions

Secondary skin lesions were documented in 57/320 episodes of sepsis with BSIs (17.8%) in adult patients. Underlying diseases of patients with secondary skin lesions are summarized in Table 1. Most lesions were grouped into five basic clinical patterns: purpura, skin and soft tissue erythema/oedema (SSTEE), maculopapular rashes, necrosis/ulcers, and oral mucosal lesions (Table 2). Purpuric lesions were the most frequent cutaneous findings (35.5%), with similar acral and non-acral distribution (34.6% versus 38.5%, respectively). In the remaining episodes where purpura occurred (26.9%), isolated cases of buccal mucosa petechiae or ecchymosis, subungual haemorrhages, or haemorrhagic vesicles/pustules were reported (Figure 4). In our series, only two episodes of purpura fulminans were documented, which could be due to the exclusion of paediatric cases from this study, where one of its main causes, meningococcal sepsis, is not represented (86).

SSTEEs were reported in 25.8% of the episodes, sometimes described on joint surfaces, when there was a focus of secondary septic arthritis or along vascular tracts.

These findings were considered secondary to sepsis when a primary focus of cellulitis or erysipelas were ruled out in the clinical reports, there was no evidence of skin breakdown, lesions were multiple or bilateral, and no other causes were found to explain their occurrence. Similarly, superficial thrombophlebitis after peripheral venous line cannulation was not recorded as part of this finding.

A third clinical pattern in our study were maculopapular rashes (11.3%) and included descriptions corresponding to exanthems spreading in cephalocaudal direction, eruptions in which clear pharmacologic relationship or viral etiology could not be established. Although these findings are difficult to define in a retrospective study, their development in a considerable number of cases made it necessary to include them in the registry.

The fourth most frequent clinical pattern corresponded to areas of tissue necrosis and ulcers (9.7%), findings that may be related to an advanced septic vasculopathy.

The fifth clinical form was oral mucosal involvement presenting as oropharyngeal hyperemia, petechiae, haemorrhagic debris, or lip erosions (8.1%).

The remaining lesions, not classified within the five previously described patterns, were non-suppurative panniculitis, metastatic abscesses, conjunctival petechiae, or specific clinical pictures such as ecthyma gangrenosum. The latter was reported only in two *Pseudomonas aeruginosa*-related episodes of sepsis.

SSTIs (21.1%), lower respiratory tract infections (14.0%), and endovascular catheter-associated infections (10.5%) were the most frequent portals of entry for BSIs, although 31.6% of the episodes were of unknown origin.

Microorganisms found in blood cultures in patients with secondary cutaneous lesions were gram-positive in 59.6% of the episodes, gram-negatives in 36.8%, anaerobes in 1.8%, and fungi in 1.8%. Figure 5 shows the distribution of BSI causative agents in the group of septic patients with secondary skin lesions versus those who did not develop them.

Risk factors for secondary skin involvement in septic patients with documented bloodstream infections

Comparisons were made between patients who developed skin lesions during episodes of sepsis (n=57) versus those who did not (n=263). There were no significant differences in parameters such as age, sex, or underlying diseases, with the exception of cancer patients on active chemotherapy. In those patients, secondary skin lesions developed more frequently than in the rest of subjects ($p \leq 0.0001$). Higher prevalence of secondary skin lesions was also observed in sepsis originating from the lower respiratory tract ($p = 0.027$) or SSTIs ($p = 0.018$), as well as in sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Stenotrophomonas maltophilia* ($p = 0.001$). In contrast, secondary skin lesions were less likely to develop in sepsis of abdominal ($p = 0.049$) or urinary ($p = 0.005$) origin, as well as in *E. coli*-related sepsis ($p = 0.047$).

Outcome of septic patients with secondary skin lesions versus septic patients who did not develop secondary skin lesions

Mean hospital stay of patients who developed secondary skin lesions was 38.58 days (median 20 days, range 1-238 days) versus 28.57 days (median 13.50 days, range 1-363 days) for patients without secondary skin lesions ($p = 0.119$).

Overall, 28.1% of septic patients with secondary skin lesions required admission to the ICU (mean length of stay of 8.88 days) compared to 16.0% of sepsis without secondary skin lesions ($p = 0.694$). Mortality rates among septic patients with and without skin lesions were 21.1% ($n=10$) and 11.0% ($n=24$) ($p = 0.108$), respectively.

Discussion

In this study, we show that a high proportion of septic and BSI patients develop infection-related secondary skin lesions. Lesions correspond to different clinical patterns, but are mainly purpura, oedema, and rash. Our data suggest that septic patients with secondary skin involvement have a worse prognosis.

Overall prevalence of secondary skin lesions in septic patients is 17.8%, a finding that, to the best of our knowledge, has not been described to date. Although sepsis and BSI cannot be used as synonyms, our percentage is higher than that documented by Taquin et al. with bacteremic patients, who reported secondary skin lesion in 1% of the population studied ($n=4$ in 401 bacteremias) (114). This difference may be due to the inflammatory mechanism and hemodynamic consequences of sepsis, as well as to the time the lesions were evaluated (early or during hospital stay).

As previously mentioned, the available literature on skin involvement in sepsis and BSI is largely limited to the study of specific pathogens. It is well known that ecthyma gangrenosum is a characteristic marker, although not exclusive, of *Pseudomonas aeruginosa*-related sepsis(95), and purpura fulminans(86) is associated with poor prognosis in meningococcal or pneumococcal sepsis. However, in routine clinical practice, multiple cutaneous findings, not reported in the current literature, are

frequently observed. Here, we classify these findings into five basic clinical patterns, potentially recognizable by dermatologists and non-dermatologists. Purpura is the most frequent cutaneous sign in patients who develop lesions in the course of sepsis. Although there are no similar references in the literature, purpura (papules or plaques) were the most frequent clinical findings (> 75%) in a study by Delgado-Jiménez et al. in 32 patients with a histopathological diagnosis of septic vasculopathy (161).

The second most common pattern of cutaneous involvement is SSTE (25.8%). These inflammatory lesions were described by Musher et al. in 1989 as "erysipelas/cellulitis/thrombophlebitis or fasciitis-like" in a series of seven patients who developed secondary lesions in gram-negative bacteria-related sepsis(104). Later, other authors documented similar findings describing them as "metastatic cellulitis" or "erysipelas-like" in isolated cases of sepsis caused by different pathogens (162-164). The scarce references available suggests that these are exceptional clinical manifestations, although it contrasts with the high prevalence found in our study (more than a quarter of all secondary skin lesions). These contradictory data may be explained by the current lack of knowledge about the prevalence and global characteristics of cutaneous manifestations developed in the course of sepsis.

Another clinical pattern found in our study is the involvement of the oral mucosa, detected in 8.1% of the episodes. Although this pattern has not been previously documented in the literature, some publications report involvement of the intestinal mucosa in the course of sepsis as a consequence of impaired mucosal vascular supply and coagulopathy (172). Most likely, prevalence of oral lesions in our patients is

underestimated, given that thorough examination of the oral mucosa is not routinely performed in most cases.

We also identified cutaneous or respiratory portal of entry as risk factors for subsequent development of secondary skin lesions in sepsis, as well as presence of *Pseudomonas aeruginosa* or *Stenotrophomonas maltophilia* in blood cultures. The latter may be partially explained by the characteristic cutaneous tropism in bacteremia caused by these agents (159) (143).

There is higher hospital stay, need for admission to the ICU, and mortality in the group of patients who developed secondary skin lesions compared to those who did not, but differences are not statistically significant. Although there are no publications that specifically refer to skin involvement, our results may be in line with the prognostic value of metastatic involvement in sepsis caused by certain pathogens such as *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* (144, 146, 158).

There are several limitations to this study. Firstly, its retrospective nature makes it difficult to determine the time interval in which skin lesions developed; thus, it is not possible to estimate the potential predictive value of early identification. On the other hand, descriptions were not made exclusively by dermatologists, and the observations documented in the clinical reports by other specialists may have underestimated the presence of relevant cutaneous findings or be misleading from a semiotic point of view. However, this study aims to approach routine clinical practice, where dermatologists do not systematically participate in sepsis alert programs. Our findings may serve as a basis for a prospective study with complete detailed dermatologic descriptions, accompanied

by appropriate microbiologic and/or pathology examinations to more specifically define the results obtained in the present study.

In summary, cutaneous manifestations secondary to sepsis are reasonably frequent and may have prognostic implications. The proposed clinical classification aims to improve the definition of skin signs associated with sepsis in a simplified manner, suitable for early identification in examinations by non-dermatologists.

Declarations:

Funding: none.

Conflicts of interest/Competing interests: none.

Availability of data and material (data transparency): The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Code availability: not applicable.

Ethics approval: reviewed and approved by Clinical Research Ethics Committee of Hospital (MICRO.HGUGM.2020-036)

Consent to participate: All study participants consented to the use of their data for scientific purposes and their publication in scientific journals. None of the data provided allow identification of the subjects or breach their privacy.

Consent for publication: All study participants consented to the use of their data for scientific purposes and their publication in scientific journals. None of the data provided allow identification of the subjects or breach their privacy.

ANEXO III

Title: Skin involvement: a harbinger of worse prognosis in patients with sepsis

Running title: Skin value in sepsis

Authors: A Pulido-Pérez^{*1,4}, M Bergón-Sendín^{1,4,5}, R Suárez-Fernández^{1,4,5}, C Sánchez-Carrillo³, AM Rosell-Díaz¹, L Nieto-Benito¹, P Muñoz^{2,3,4,5}, E Bouza^{2,3,4,5}.

*Corresponding author

Affiliations:

¹- Department of Dermatology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Spain

²- CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES CB06/06/0058), Spain.

³- Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

⁴- Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón. Madrid. Spain.

⁵.- Medicine Department, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Spain

Statement of equal author contribution:

Ana Pulido-Perez and Emilio Bouza contributed equally to this study

Correspondence: Ana Pulido-Perez, Department of Dermatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid, Spain, phone number: 0034-915866680, e-mail: ana.pulido@salud.madrid.org

ORCID number: [0000-0002-0333-6090](https://orcid.org/0000-0002-0333-6090)

Summary:

In this retrospective observational study, a prevalence of skin lesions related to sepsis was found in 25.9% of patients. Their presence was associated with a statistically significant increase in hospital stay (38 days vs. 28 days) and related mortality (18.1% vs. 11.0%) with respect to patients without skin findings. Our results suggest that skin involvement confers a characteristic profile to the septic patient and an unfavorable prognosis.

Abstract

Introduction: Skin involvement can occur at the beginning of a septic episode (primary skin and soft tissue infections) or during its progression (secondary or metastatic skin lesions), making skin a useful accessible tissue in the study of septic patients.

Objective: To determine the overall prevalence of sepsis-related skin findings and evaluate their possible prognostic value.

Methods: Retrospective, single-center study of septic patients with documented bloodstream infections admitted in a tertiary hospital during 2019.

Results: Unselected samples of 320 episodes of sepsis from 265 patients. Skin lesions were documented in 83 septic episodes from 69 patients (25.9%). Skin involvement was more frequently associated with bloodstream infections caused by *Staphylococcus aureus* (p=0.0001), coagulase-negative staphylococci (p=0.036), and *Pseudomonas aeruginosa* (p=0.005). Mean hospital stay (37.58 days vs 27.82 days, p=0.023) and sepsis-related mortality (18.1% vs 11.0%, p=0.024) were higher in patients with skin lesions than in individuals without them.

Conclusions: Our results suggest that skin involvement (primary and/or secondary) is an unfavorable indicator in the evolution of septic patients with bloodstream infections. Thorough examination of the skin is recommended in the routine evaluation of septic patients, whether or not the origin of the infection is known.

Keywords: sepsis, bacteremia, SSTIs, *Staphylococcus aureus*, prognosis, *Pseudomonas*

Introduction

Sepsis, a high-mortality condition, is one of the major causes of in-hospital deaths (1, 188). At present, the main challenge when dealing with sepsis is its early diagnosis, in order to reduce mortality, morbidity, and the sequelae resulting from the dysfunction of organs that characterizes this disease (189). Different scores are currently being used to assess organ dysfunction and, subsequently, to determine the prognosis of the septic patients. However, the search for clinical signs with prognostic value and easy access at the bedside remains a priority (190). Unlike other organs such as the kidney, lung or central nervous system, the impact of skin and soft tissue involvement in sepsis has been poorly documented in the literature, focusing primarily on its role as an origin of sepsis (128, 191-193).

The aim of this study was to determine the overall prevalence of skin involvement in septic patients with documented bloodstream infections (BSI). Secondly, we aim to assess the clinical significance of these findings and their possible implication for the prognosis of these patients.

Material and Methods

Study design

Retrospective, single-center, descriptive study. Patients with a diagnosis of sepsis with BSI admitted to a tertiary hospital with 1,350 beds during 2019 were included in the study. A random sample of BSI caused by either bacteria or fungi was selected from the blood culture registry of the Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department of our institution. Information on each patient was obtained from the computerized

hospital electronic medical record system. Inclusion criteria were > 18 years of age, clinical criteria for sepsis (at least two quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)), and proven bacteremia/fungaemia. Cases in which there was no diagnosis of sepsis, blood cultures were not significant, and clinical information was insufficient, were excluded from the study. Clinical variables (age, sex, medical history, department and date of hospital admission, date of discharge, need for intensive care unit (ICU) admission, duration at the ICU, 30-day sepsis-related mortality, source of sepsis, microorganisms found in blood cultures and dermatological variables (dermatological history, presence and type of skin lesions), were collected. Skin and soft tissue lesions were classified according to their origin: primary (considered the cause of sepsis) and secondary (developed during the course of sepsis). Skin and soft tissue lesions developed during hospital stay but were not directly related to sepsis, or whose relationship could not be established without ruling out other entities, were excluded from the statistical analysis.

The Clinical Research Ethics Committee of the Hospital (MICRO.HGUGM.2020-036) approved the study.

Definitions

Sepsis: potentially life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection (screening criteria used for rapid identification of patients were established using the "QuickSOFA" method: presence of at least two of the three criteria) (15): respiratory rate > 22 breaths/minute, blood pressure < systolic blood pressure 100 mmHg, Glasgow Coma Scale \leq 15 (mental alteration) (15).

Bacteremia/fungaemia (BSI): isolation of one or more clinically significant microorganisms in one or more blood culture bottles.

Related mortality: Death occurring during the treatment period not attributable to any other cause.

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the SPSS® software (IBM SPSS Statistics 26.0). A p-value < 0.05 shows the outcome has statistical significance. Individual episodes of sepsis in each patient were considered for determining overall prevalence of secondary skin lesions in the study population. When a patient suffered several episodes, each was taken as a distinct event when separated by at least one month or when the microorganism isolated from the blood cultures was different. Next, comparative analyses were carried out between patients with and without skin involvement, considering the microorganisms isolated from blood cultures, mean duration of hospital stay, mean ICU stay, and percentage of sepsis-related deaths. Quantitative variables were analyzed using Student's t-test or Wilcoxon signed-rank and expressed as means (SD) and 95% CI. Comparisons of qualitative variables was done with the Chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test and expressed as numbers (%).

Results

General description of the population

During 2019, the Clinical Microbiology and Infectious Disease Department detected 1,460 episodes of BSIs in our institution. We randomly selected 400 episodes for the study, from which 80 were excluded for different reasons: contamination by microorganisms with no significance in the clinical context of the patient, events in

patients < 18 years of age, and those in which clinical criteria for sepsis were not fulfilled according to the data described in the medical records. Thus, 320 episodes associated to 265 patients were included in the retrospective analysis. Mean age of study participants was 66.1 years (19-97 years) and male-to-female ratio was 1.5:1. At the time of blood culture sampling, 78.3% of the patients had been admitted to a medical ward or the emergency room, 17.3% were in surgical departments and 4.4% in the ICU. The commonest comorbidities were diabetes mellitus (28.4%), any degree of renal failure (40.6%), and active cancer (33.1%). The source of sepsis was determined in 74.1% of the episodes: urinary tract infection was the most frequent cause (31.2%), followed by abdominal (24.1%), and skin and soft tissue infections (SSTIs) (16.0%). With regard to the etiology, monomicrobial bacteremia represented 87.5% of all episodes. Gram-positive organisms were the causative agents in 38.4% of those episodes, gram-negative in 55.3%, anaerobes in 2.8%, and fungi in 3.4%.

In 22 episodes (6.9% of total study population), skin examination was performed by dermatologists, while in the remaining cases clinical descriptions were carried out by other specialists (internists, infectious disease specialists, intensivists, etc.). Interventions by dermatologists were delivered mainly in patients with secondary skin lesions.

Clinical and microbiological profile of septic patients with skin involvement

Skin findings, either primary or secondary, were documented in 83/320 episodes of sepsis with BSIs (25.9%) in adult patients. Underlying diseases are summarized in Table 1. In 38 episodes of sepsis (11.9%) skin lesions were the cause of sepsis, while in 57 episodes skin lesions developed secondarily (17.8%). In 12 cases, the skin was found to be affected primarily and secondarily.

Among primary SSTIs, cellulitis was the most frequently described condition (18.3%), followed by infections associated with leg ulcers (15%) and pressure ulcers (10%). Table 2 shows the different types of SSTIs leading to sepsis with BSI among the study population. The most frequently described secondary skin lesions in clinical reports were inflammatory skin changes (30%) and purpura (25%). The remaining secondary skin findings were mucosal lesions, ulcers, and necrosis. Figure 1 shows the proportion of secondary skin manifestations developed in the course of sepsis.

In the overall population with skin involvement, the most frequently isolated microorganism was *Staphylococcus aureus* (18 episodes, 21.7%), followed by *Escherichia coli* (12 episodes, 14.5%), and *Pseudomonas* sp/*Stenotrophomonas* sp (9 episodes, 10.8%). Figure 2 describes BSI causative agents in the group of septic patients with skin involvement versus those without cutaneous findings.

Comparison of cases with and without skin involvement

As previously mentioned, we compared patients who presented skin lesions (n=83) versus those who did not (n=237) (Table 1). We found no significant differences in the parameters age, sex, or underlying diseases, except for cancer patients on active chemotherapy. In the latter patients, skin involvement was more frequently seen than in the rest of the subjects ($p \leq 0.0001$). In contrast, septic patients with autoimmune diseases undergoing immunosuppressive treatment showed lower frequency of skin lesions ($p=0.03$ and $p \leq 0.0001$, respectively). Higher prevalence of skin involvement was also observed in sepsis caused by *Staphylococcus aureus* ($p=0.0001$), coagulase-negative staphylococci ($p=0.036$), and *Pseudomonas aeruginosa* or *Stenotrophomonas maltophilia*

($p=0.005$). In contrast, skin lesions were less likely to be present in *E. coli* ($p=0.0001$), *Enterococcus* sp (0.019), or *Klebsiella* sp-related sepsis ($p=0.016$).

Outcome of septic patients with skin involvement versus septic patients without cutaneous lesions

We compared mean length of hospital stay between patients with and without skin involvement. Significantly longer hospital stay was observed in the group of patients with skin lesions (37.58 days vs. 27.82 days, $p=0.023$). Bivariate analysis showed the following statistically significant factors associated with longer hospital stay: renal failure ($p=0.01$), HIV infection ($p=0.04$), ICU admission ($p<0.0001$), sepsis-related death ($p=0.003$), and presence of primary and/or secondary skin lesions ($p=0.020$).

Overall, 27.7% of the patients with skin involvement required admission to the ICU, with a mean stay of 13.52 days (vs 14.8% in the group without skin involvement). Analysis of sepsis-related mortality in the first 30 days post-diagnosis revealed that 18.1% of patients with skin lesions died (15 patients). Mortality among patients with skin lesions was significantly higher than that of subjects without lesions (0.024). Data regarding hospital stay, ICU admission, and mortality for both groups are described in Table 3.

Discussion

In this study, we found high prevalence of skin lesions associated with sepsis and BSI in adult patients (25.9%). These manifestations, whether primary or secondary, seem to have a negative impact on the outcome of septic patients, as well as significant association with hospital stay and mortality.

Sepsis is considered a high mortality disease, both in developed and developing countries, with an overall mortality of around 15-40% (115). The main objective of sepsis alert circuits is early diagnosis and rapid initiation of antibiotic therapy, which is why the involvement of different professionals is key (20).

Currently, several tools allow for the early identification of organ dysfunction defining sepsis. The Sequential Organ Failure Score (SOFA score) is the most frequently used instrument in ICUs (116-118). Although not specifically designed as a predictive model, the correlation between organ dysfunction and death led this score to be used for predicting mortality in septic patients with a high positive predictive value (119, 120). However, correct assessment of SOFA requires parameters and resources that are not available at the patient's bedside, so its usefulness outside high-dependency units is limited (121). Thus, it is still necessary to identify clinical parameters, especially exploratory ones, which contribute at first sight to the prognostic screening of potentially more severe patients. In this regard, according to our data, a systematic dermatological examination may provide useful prognostic information to up to a quarter of the patients.

As previously mentioned, skin can be affected at the initial phase of sepsis or during its progression. Although the results from published studies vary, SSTIs are the source of sepsis in 3-10% of the cases, representing the 3rd-5th cause of sepsis after urinary, abdominal, and lower respiratory tract infections (122-124). Diabetes mellitus, presence of necrosis, or the isolation of resistant strains have been associated with an increased risk of invasive infections (BSI) (125-127). In this study, the prevalence of primary infections as the cause of sepsis is similar to the results published elsewhere. Cellulitis

and chronic ulcers are the most frequent clinical forms of primary infection, a finding consistent with the comorbidity profile of the patients in our population. Secondary skin lesions have been poorly documented in the literature, beyond specific clinical pictures such as ecthyma gangrenosum (128) or purpura fulminans (129, 130). In 1989, in an attempt to group these manifestations, Musher et al. published a review on the dermatological conditions associated with bacterial sepsis, which defined specific entities in terms of their clinical features and pathophysiological mechanisms. However, the authors did not document the frequency of these findings or the prognosis conferred by their presence (104). In our study, secondary skin lesions are more prevalent than expected (17.8%), with purpura being the most frequently described individual clinical sign.

The relationship between skin manifestations and etiology has also been poorly examined in the literature. In primary skin infections, one possible explanation is the low percentage of blood cultures performed in patients with SSTIs and the limited yield of skin samples in non-suppurative infections (135). Regarding secondary skin lesions, some studies report a clear tendency towards specific clinical pictures associated with certain pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* (136) or *Neisseria meningitidis* (137, 138). In our study, the bacteria most frequently associated with skin involvement are *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative Staphylococci, and *Pseudomonas aeruginosa/Stenotrophomonas maltophilia*, which would be consistent with the marked tropism of these agents for the skin and skin appendages (143, 144). In view of our findings, the skin represents a frequently affected tissue in sepsis, whose accessibility may help give an early etiological diagnosis of a septic syndrome. However, there are

few references in the literature on the value of rapid diagnostic techniques on skin samples. Again, the main work on the cost-effectiveness of skin in the etiological diagnosis of sepsis focuses on meningococcal infections (137, 151).

To date, the impact of skin involvement in septic patients has not been assessed globally. However, this prognostic correlation has been demonstrated in infective endocarditis (IE). In a work by the French group for the study of IE (*Association Pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse*), the authors examined the clinical descriptions corresponding to the classical dermatological signs of endocarditis: Osler nodules, Janeway spots, purpura, and conjunctival hemorrhages. In their study, they found that 11.9% of the patients had cutaneous manifestations secondary to IE and that the risk of extracardiac complications was higher in these patients, particularly in relation to cerebral septic embolisms (106). In our study, we document the negative impact of skin involvement in septic patients in terms of longer hospital stay and sepsis-related mortality, making dermatological examination a bedside non-invasive, safe and low-cost assessment tool for septic patients.

Limitations of the study include its retrospective and single-center nature, as well as the low percentage of examinations performed by dermatologists. In the latter case, it is likely that a proportion of skin signs not considered in the statistical analysis due to imprecise descriptions went unnoticed by the doctor who performed the examination or were simply not documented in the clinical records. Nevertheless, the study aimed to be as close as possible to regular clinical practice, where dermatologists do not routinely assess septic patients. This work may be the basis for a prospective study to extend the

knowledge and contribution of other professionals in sepsis alert circuits such as dermatologists.

In summary, our results suggest that skin involvement confers septic patients a characteristic profile, more frequently associated with invasive staphylococcal or non-fermentative gram-negative bacilli infections with an unfavorable prognosis. Our findings suggest the need to pay attention to the skin as an accessible and potentially cost-effective organ in the study of sepsis.

ANEXO IV



La Academia Española de Dermatología y Venereología certifica que
el Póster titulado

Afectación cutánea inicial en la sepsis por pseudomonas auriginosa

firmado por los siguientes autores

Ana Pulido Pérez(1), Marta Bergón Sendín(1), Ana Mateos Mayo(1), Alejandro Sánchez Herrero(1), Verónica Parra Blanco(2), Ricardo Suárez Fernández(1) y Emilio Bouza Santiago (3) del (1)Servicio de Dermatología, (2)Servicio de Anatomía Patológica y (3)Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

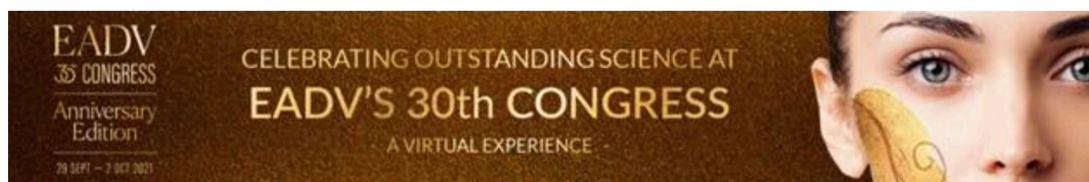
ha sido presentado en AEDV 2019 - 47 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología

Barcelona, a 8 de junio de 2019

Pedro Jaén Olasolo
Presidente de la AEDV

Luis Ríos Buceta
Secretario General de la AEDV

ANEXO V



Dear Ms. MD Pulido-Perez,
the EADV Scientific Committee is delighted to inform you that your abstract has been **accepted** to be displayed as an **e-poster** at the 30th EADV Congress, 2021.

Abstract ID	1700
e-Poster number	P0982
Abstract Title	Secondary cellulitis/erysipelas-like lesions in septic patients

e-Poster format:

You will receive all the information on how to prepare and submit your e-poster from our service provider in the next few weeks.