*Tema de investigación*

Med Crit. 2026;40(5):353-359

doi: 10.35366/124675

# Fenotipos fisiológicos de sepsis por trayectorias tempranas de signos vitales: mortalidad intrahospitalaria y desempeño predictivo**

Physiologic sepsis phenotypes from early vital sign trajectories: mortality and predictive performance

Giovanni Francisco Domínguez Quintero,*,‡ Reyna Carbajal Serrano,*,§ Janet Silvia Aguirre Sánchez,*,¶ Braulia Aurelia Martínez Díaz*,‖

**RESUMEN**.

**Introducción:** la sepsis es un síndrome clínico heterogéneo caracterizado por una respuesta desregulada a la infección. La identificación de fenotipos fisiológicos podría mejorar la estratificación de riesgo y favorecer estrategias terapéuticas individualizadas. **Objetivo:** identificar fenotipos mediante trayectorias de signos vitales y determinar su asociación con la mortalidad intrahospitalaria. **Material y métodos:** estudio observacional, analítico y retrospectivo en adultos con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Los fenotipos se identificaron utilizando modelos de mezclas gaussianas. Se comparó el desempeño predictivo de modelos, características clínicas y desenlaces para mortalidad. **Resultados:** 300 pacientes fueron incluidos; se identificaron cuatro fenotipos con trayectorias de signos vitales diferenciadas. Estos presentaron diferencias significativas en características clínicas y mortalidad intrahospitalaria (31.8, 45.9, 51.2 y 72.2%). Tras el ajuste por variables de confusión, los fenotipos mantuvieron asociación independiente con la mortalidad y mejoraron la capacidad discriminativa del modelo predictivo. **Conclusiones:** los fenotipos basados en trayectorias de signos vitales identificaron grupos con diferente riesgo de mortalidad y podrían complementar la estratificación pronóstica en pacientes con sepsis.

**Palabras clave:** sepsis, fenotipos de sepsis, clasificación de sepsis, mortalidad en sepsis, choque séptico.

***ABSTRACT***

***Introduction:*** *sepsis is a heterogenous clinical syndrome characterized by a dysregulated host response to infection. The identification of physiologic phenotypes may improve risk stratification and support individualized therapeutic strategies.* ***Objective:*** *to identify physiologic phenotypes based on vital sign trajectories and determinate their association with in-hospital mortality.* ***Material and methods:*** *we conducted a retrospective, observational, analytical study of adult patients with sepsis admitted to the intensive care unit. Phenotypes were identified using Gaussian Mixture Models. Predictive model performance, clinical characteristics, and mortality outcomes were compared across phenotypes.* ***Results:*** *a total of 300 patients were included, and four phenotypes with distinct vital sign trajectories were identified. These phenotypes showed significant differences in clinical characteristics and in-hospital mortality (31.8, 45.9, 51.2 and 72.2%, respectively). After adjustment for potential confounders, the phenotypes remained independently associated with mortality and improved the discriminative performance of the predictive model.* ***Conclusion:*** *physiologic phenotypes based on vital sign trajectories identified patient groups with different risks of in-hospital mortality and may complement risk stratification in patients with sepsis.*

***Keywords:*** *sepsis, sepsis phenotypes, sepsis classification, sepsis mortality, septic shock.*

## Abreviaturas:

APACHE = *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica)

AUC = *Area Under the Curve* (área bajo la curva)
BIC = *Bayesian Information Criterion* (criterio de información bayesiano)
IC95% = intervalo de confianza de 95%
OR = *Odds Ratio* (razón de momios)
ROC = *Receiver Operating Characteristic* (característica operativa del receptor)
SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica)

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la sepsis continúa siendo una de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y de mortalidad intrahospitalaria en todo el mundo. La complejidad fisiopatológica, la respuesta inmunológica desregulada del huésped a la infección y la disfunción de múltiples órganos originan una marcada heterogeneidad clínica que dificulta la identificación de estrategias terapéuticas efectivas para todos los pacientes.[1]

Esta heterogeneidad en la presentación clínica y bioquímica ha impulsado el desarrollo de diferentes estrategias de clasificación fenotípica con el fin de identificar subgrupos de pacientes con características biológicas, pronósticas y clínicas compartidas.[2] En los últimos años, se han publicado diversos estudios que han demostrado que es posible definir fenotipos de sepsis mediante variables clínicas, biomarcadores y técnicas de aprendizaje automático.[3] Entre ellos, encontramos la propuesta por Seymour y colaboradores que permitió identificar cuatro fenotipos clínicos con diferencias significativas en la respuesta inflamatoria, la disfunción orgánica, la respuesta a tratamiento y la mortalidad. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la estratificación fenotípica puede contribuir a la medicina personalizada y dirigida en pacientes con sepsis.

Actualmente, se ha abandonado el enfoque en modelos estáticos por modelos dinámicos, como lo es el análisis de trayectorias fisiológicas tempranas que podrían reflejar distintos mecanismos fisiopatológicos y mejorar la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo, así como la predicción de desenlaces clínicos.[4] Sin embargo, la evidencia disponible sobre fenotipos derivados de trayectorias de signos vitales

** **Primer Lugar «Dr. Mario Shapiro» 2026**

* Unidad de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
ORCID:
‡ 0000-0002-4102-9550
§ 0009-0004-0356-6998
¶ 0009-0007-8482-9914
‖ 0009-0008-3237-8602

*Recibido: 31/07/2026. Aceptado: 28/08/2026.*

**Citar como:** Domínguez QGF, Carbajal SR, Aguirre SJS, Martínez DBA. Fenotipos fisiológicos de sepsis por trayectorias tempranas de signos vitales: mortalidad intrahospitalaria y desempeño predictivo. Med Crit. 2026;40(5):353-359. https://dx.doi.org/10.35366/124675

**www.medigraphic.com/medicinacritica**

continúa siendo limitada y su utilidad clínica requiere validación externa adicional.[5]

El objetivo del presente estudio fue identificar fenotipos fisiológicos de sepsis mediante trayectorias de signos vitales utilizando modelos de mezclas gaussianas, evaluar su asociación con la mortalidad intrahospitalaria y determinar si su incorporación mejora el desempeño predictivo de un modelo pronóstico de mortalidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico y de cohorte retrospectiva en pacientes adultos ingresados en las unidades de cuidados intensivos entre enero de 2024 y junio de 2026. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo con la definición Sepsis-3, definida como disfunción orgánica potencialmente mortal secundaria a una respuesta desregulada del huésped frente a una infección, evidenciada por un incremento $\geq 2$ puntos en la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Se excluyeron pacientes que fallecieron durante las primeras 12 horas de ingreso, mujeres embarazadas, pacientes con limitación del esfuerzo terapéutico o voluntad anticipada, así como aquellos con información clínica incompleta durante el periodo de observación.

Se obtuvieron variables demográficas, comorbilidades, foco infeccioso, escalas de gravedad, parámetros bioquímicos iniciales y desenlaces clínicos a partir del expediente clínico electrónico institucional. Los signos vitales, incluyendo frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, temperatura corporal y saturación periférica de oxígeno, fueron registrados de forma seriada desde el ingreso y durante las primeras 12 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos, constituyendo las variables empleadas para la identificación de los fenotipos fisiológicos. De igual forma, se recopilaron variables relacionadas con la reanimación inicial, incluyendo volumen de soluciones intravenosas administradas y dosis de norepinefrina durante el mismo periodo.

Los fenotipos fisiológicos se identificaron mediante *Gaussian Mixture Models* (GMM) utilizando el paquete Mclust para R Studio versión 4.5.3. Se evaluaron modelos con diferente número de componentes y distintas estructuras de covarianza; la selección del modelo óptimo se realizó mediante el criterio de información bayesiano (*Bayesian Information Criterion*, BIC). Cada paciente fue asignado al fenotipo con la mayor probabilidad posterior de pertenencia.

Las variables continuas se describieron como mediana y rango intercuartílico (RIC), mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre fenotipos se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de $\chi^2$ o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según correspondiera. Para evaluar la asociación independiente entre los fenotipos y la mortalidad intrahospitalaria, se construyó un modelo de regresión logística multivariable ajustado por edad, sexo, puntuación SOFA y variables clínicamente relevantes. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%).

El desempeño predictivo del modelo clínico basal y del modelo que incorporó la clasificación fenotípica se evaluó mediante el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC). La comparación entre ambas áreas bajo la curva se realizó mediante la prueba de DeLong para curvas ROC correlacionadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del centro hospitalario (registro CMABC-26-38). La investigación se llevó a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, vigente para la investigación en seres humanos.

## RESULTADOS

Se revisaron 320 expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos durante el periodo de estudio de enero 2024 a junio 2026. Veinte pacientes fueron excluidos por información clínica incompleta, principalmente por no contar con registros seriados de signos vitales durante las primeras 12 horas posteriores al ingreso. La cohorte final estuvo conformada por 300 pacientes incluidos para el análisis mediante modelos de mezclas gaussianas. La selección del modelo óptimo se realizó mediante el criterio de información bayesiano (BIC), identificándose un modelo con estructura VEI y cuatro grupos latentes. La distribución de los pacientes fue de 88 (29.3%) en el fenotipo 1, 111 (37.0%) en el fenotipo 2, 83 (27.7%) en el fenotipo 3 y 18 (6.0%) en el fenotipo 4. Las probabilidades posteriores promedio de clasificación fueron elevadas para los cuatro grupos (0.977, 0.981, 0.972 y 0.999, respectivamente), indicando una adecuada calidad del agrupamiento.

El análisis de las trayectorias fisiológicas permitió identificar cuatro fenotipos con comportamientos diferenciados durante las primeras 12 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos *(Figura 1)*. El fenotipo 1 presentó menor frecuencia cardiaca, estabilidad hemodinámica, mayor saturación periférica de oxígeno e índice de choque bajo. El fenotipo 2 mostró taquicardia inicial con descenso progresivo y estabilidad de la presión arterial media. El fenotipo 3 se caracterizó por

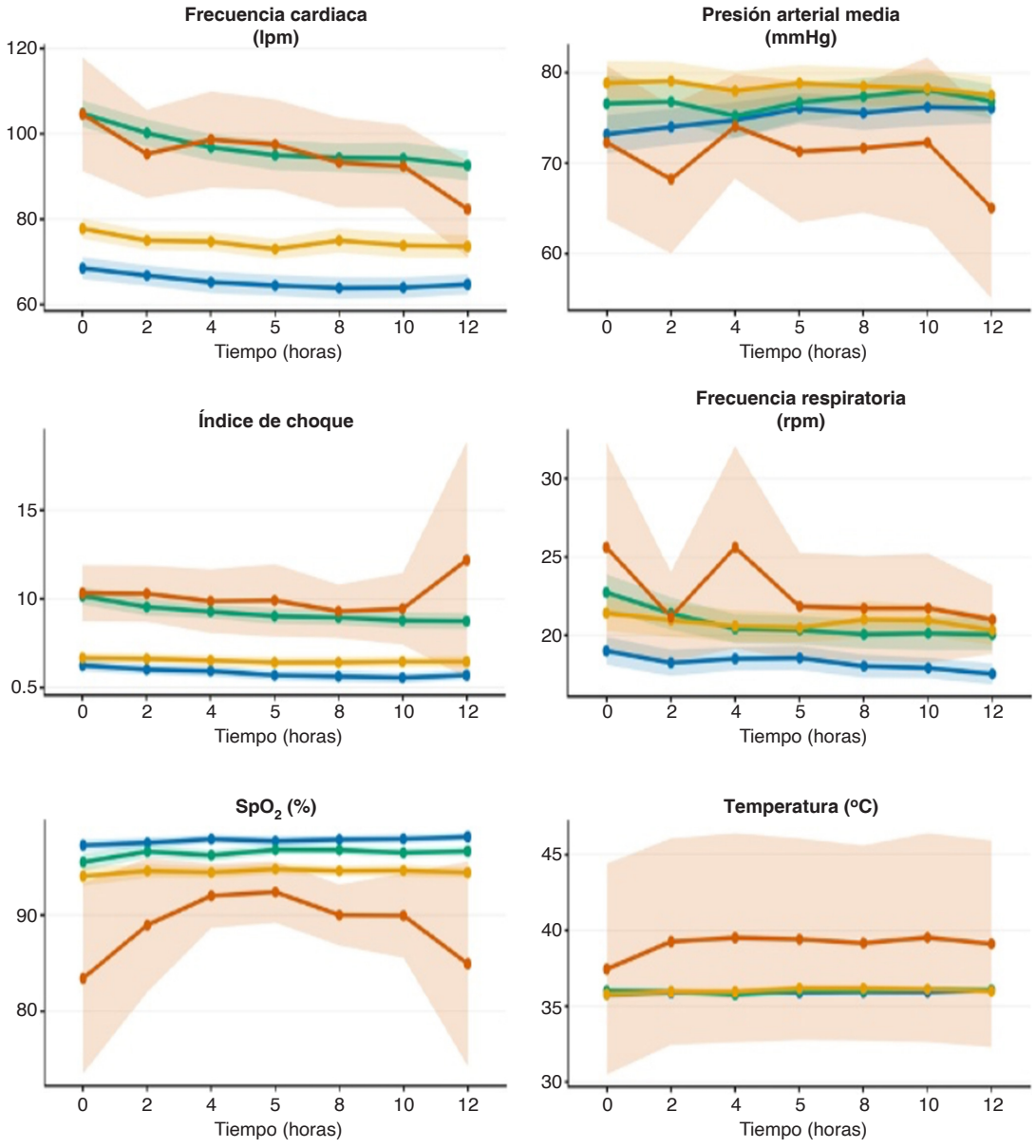



**Figura 1:**

Trayectorias fisiológicas durante las primeras 12 horas. Fenotipos identificados mediante modelos de mezclas gaussianas.
lpm = latidos por minuto.
rpm = respiraciones por minuto.
$SpO_2$ = saturación periférica de oxígeno.

trayectorias fisiológicas estables durante todo el periodo de observación. En contraste, el fenotipo 4 presentó el patrón de mayor inestabilidad, con taquicardia persistente, mayor frecuencia respiratoria, menor presión arterial media, menor saturación de oxígeno, índice de choque elevado y temperaturas corporales superiores respecto a los demás grupos.

Las características basales de los pacientes se presentan en la *Tabla 1*. Se observaron diferencias significativas en edad, dosis inicial de norepinefrina, concentraciones séricas de lactato, procalcitonina y recuento leucocitario. En contraste, las escalas de gravedad (SOFA y APACHE II), el volumen de líquidos administrados, la mayoría de las comorbilidades y el foco infeccioso mostraron una distribución similar entre los fenotipos. La mortalidad intrahospitalaria también difirió significativamente entre los grupos, siendo mayor en el fenotipo 4 y menor en el fenotipo 1.

El análisis del tamaño del efecto mediante épsilon cuadrado ($\varepsilon^2$) demostró que las trayectorias de frecuencia cardiaca fueron las variables con mayor capacidad discriminativa entre los fenotipos, seguidas por el índice de choque y la saturación periférica de oxígeno. En comparación, la presión arterial media, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal presentaron menor contribución en la separación de los grupos *(Figura 2)*.

Los desenlaces clínicos se muestran en la *Tabla 2*. La mortalidad intrahospitalaria presentó diferencias significativas entre los fenotipos (31.8, 45.9, 51.2 y 72.2% para los fenotipos 1 al 4, respectivamente; p = 0.005).

En el análisis multivariable, utilizando el fenotipo 1 como referencia y ajustando por edad, puntuación SOFA, lactato inicial, dosis de norepinefrina y antecedente de cáncer, el fenotipo 3 se asoció independientemente con mayor mortalidad intrahospitalaria (OR ajustado 2.30, IC95% 1.19-4.51, p = 0.014), al igual que el fenotipo 4 (OR ajustado 4.06, IC95% 1.30-14.36, p = 0.020). El fenotipo 2 no mostró asociación independiente con el desenlace *(Figura 3)*.

El análisis de regresión logística se realizó en 297 pacientes mediante un análisis de casos completos. El modelo multivariable mostró la mayor capacidad discriminativa para mortalidad intrahospitalaria (AUC 0.711, IC95% 0.653-0.769), superior al modelo basado únicamente en el fenotipo (AUC 0.606, IC95% 0.545-0.667; p < 0.001, prueba de DeLong) y al modelo clínico (AUC 0.655, IC95% 0.593-0.717, p = 0.018), mientras que la diferencia entre el modelo fenotipo y el modelo clínico no alcanzó significación estadística (p = 0.052). Como se observa en la *Figura 4*.

## DISCUSIÓN

El presente estudio identificó cuatro fenotipos fisiológicos dinámicos de sepsis mediante modelos de mezclas gaussianas aplicados a las trayectorias de signos vitales durante las primeras 12 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Estos fenotipos presentaron patrones fisiológicos claramente diferenciados, diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria y una asociación pronóstica independiente para los fenotipos 3 y 4 después del ajuste por variables clínicas relevantes. Asimismo, las trayectorias de la frecuencia cardiaca, el índice de choque y la saturación periférica de oxígeno fueron las variables que mejor discriminaron entre los grupos, apoyando el valor de la información fisiológica longitudinal para caracterizar la heterogeneidad de la sepsis.

Estos hallazgos son consistentes con la evidencia acumulada que reconoce a la sepsis como un síndrome

**Tabla 1: Características clínicas basales de los pacientes según los fenotipos fisiológicos de la sepsis identificados mediante modelos de mezclas gaussianas.**

| | Total N = 300 n (%) | Fenotipo 1 N = 88 n (%) | Fenotipo 2 N = 111 n (%) | Fenotipo 3 N = 83 n (%) | Fenotipo 4 N = 18 n (%) | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Características demográficas | | | | | | |
| Edad, años* | 76 [64-83] | 78 [73-85] | 70 [57-81] | 76 [69-84] | 73 [61-81] | **0.001** |
| Mujer | 164 (55) | 49 (56) | 59 (53) | 46 (55) | 10 (56) | 0.983 |
| Gravedad al ingreso* | | | | | | |
| SOFA | 8.0 [6.0-11.0] | 8.0 [5.5-11.0] | 8.0 [6.0-11.0] | 8.0 [5.0-11.0] | 9.5 [8.0-13.0] | 0.188 |
| APACHE II | 16 [12-20] | 16 [12-20] | 16 [12-22] | 17 [12-20] | 18 [16-26] | 0.110 |
| Reanimación inicial* | | | | | | |
| Volumen intravenoso durante las primeras 12 horas, mL | 650 [405-920] | 655 [380-910] | 720 [435-1,000] | 600 [400-900] | 535 [420-740] | 0.319 |
| Dosis de norepinefrina, µg/kg/min | 0.05 [0.01-0.10] | 0.05 [0.01-0.09] | 0.05 [0.01-0.10] | 0.03 [0.00-0.09] | 0.13 [0.05-0.25] | **0.006** |
| Lactato inicial, mmol/L | 1.80 [1.20-3.00] | 1.60 [1.10-2.65] | 2.00 [1.30-3.36] | 1.74 [1.20-2.76] | 2.61 [1.54-4.00] | **0.027** |
| Laboratorios* | | | | | | |
| Procalcitonina inicial, ng/mL | 1 [0-5] | 1 [0-5] | 1 [0-11] | 1 [0-2] | 3 [1-11] | **0.003** |
| Leucocitos, × $10^9$ cél/L | 11 [6-17] | 13 [9-18] | 9 [4-15] | 11 [7-16] | 13 [4-18] | **0.009** |
| Creatinina inicial, mg/dL | 1.16 [0.87-1.85] | 1.24 [0.95-2.03] | 1.12 [0.80-1.77] | 1.16 [0.81-1.79] | 1.22 [0.88-2.54] | 0.395 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Diabetes mellitus | 49 (16) | 18 (20) | 19 (17) | 11 (13) | 1 (6) | 0.393 |
| Enfermedad renal crónica | 18 (6) | 7 (8) | 6 (5.5) | 4 (5) | 1 (6) | 0.841 |
| Hipertensión arterial | 146 (49) | 46 (52) | 46 (41) | 46 (55) | 8 (44) | 0.219 |
| Falla cardiaca | 67 (22) | 31 (35) | 17 (15) | 15 (18) | 4 (22) | **0.008** |
| Cáncer | 102 (34) | 15 (17) | 57 (52) | 21 (25) | 9 (50) | **< 0.001** |
| Sitio de infección | | | | | | 0.10 |
| Pulmonar | 156 (52) | 36 (41) | 59 (54) | 49 (59) | 12 (67) | |
| Abdominal | 77 (26) | 23 (26) | 32 (29) | 18 (22) | 4 (22) | |
| Urinario | 43 (14) | 19 (22) | 10 (9) | 12 (14) | 2 (11) | |
| Otros‡ | 24 (8) | 10 (11) | 10 (9) | 4 (5) | 0 (0) | |
| Soporte de órganos al ingreso | | | | | | |
| Ventilación mecánica | 134 (45) | 33 (38) | 52 (47) | 37 (45) | 11 (61) | 0.260 |
| Terapia de sustitución renal | 33 (11) | 7 (8) | 11 (10) | 10 (12) | 5 (28) | 0.125 |

APACHE = *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica).
SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica).
* Los datos se presentan como mediana [rango intercuartílico].
‡ Otros incluyen infecciones del sistema nervioso central, tejidos blandos y foco hematológico.
Nota. Las comparaciones entre fenotipos se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas y $\chi^2$ o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Los valores de p < 0.05 se muestran en negritas.

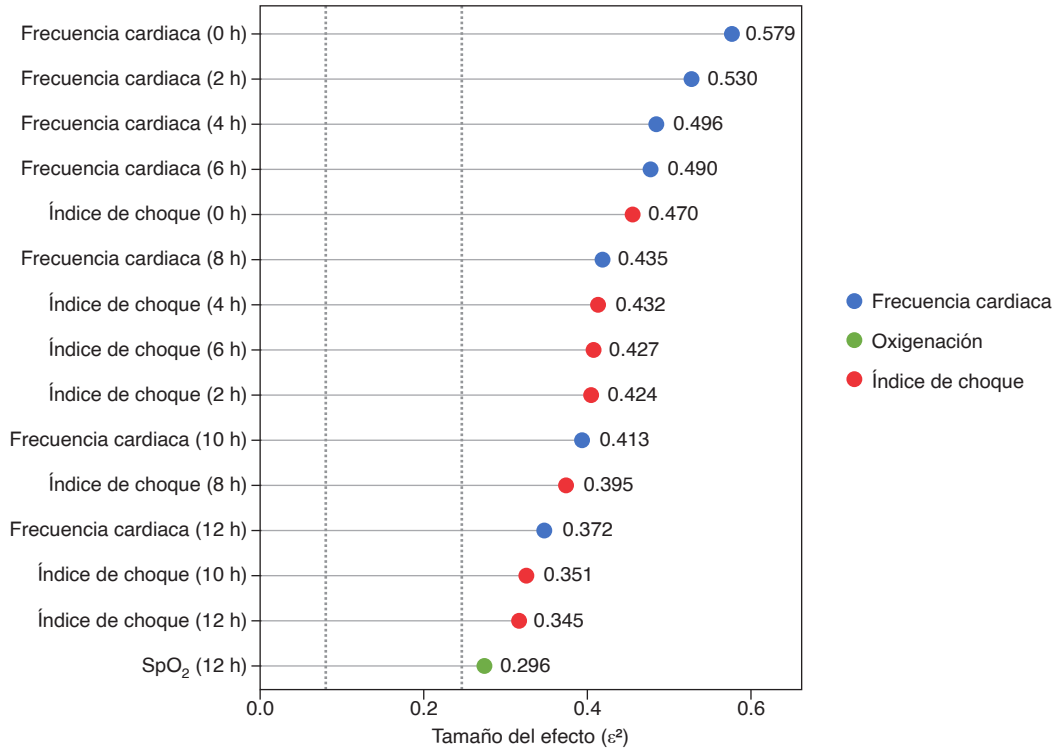



**Figura 2:**

Capacidad discriminativa de las variables fisiológicas entre los fenotipos de sepsis según el tamaño del efecto. $SpO_2$ = saturación periférica de oxígeno.

**Tabla 2: Desenlaces clínicos según los fenotipos fisiológicos de sepsis.**

| Resultado clínico | Global N = 300* n (%) | Fenotipo 1 N = 88‡ n (%) | Fenotipo 2 N = 111‡ n (%) | Fenotipo 3 N = 83‡ n (%) | Fenotipo 4 N = 18‡ n (%) | p‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mortalidad hospitalaria | | | | | | 0.005 |
| Sí | 165 (55) | 60 (68) | 60 (54) | 40 (49) | 5 (28) | |
| No | 134 (45) | 28 (32) | 51 (46) | 42 (51) | 13 (72) | |
| Días de estancia en UCI | 10 [6-20] | 9 [6-17] | 11 [6-20] | 13 [6-22] | 9 [4-27] | 0.523 |
| Ventilación mecánica | | | | | | 0.260 |
| Sí | 166 (56) | 55 (63) | 59 (53) | 45 (55) | 7 (39) | |
| No | 133 (44) | 33 (38) | 52 (47) | 37 (45) | 11 (61) | |
| Terapia de reemplazo renal | | | | | | 0.102 |
| Sí | 266 (89) | 81 (92) | 99 (90) | 73 (88) | 13 (72) | |
| No | 33 (11.0) | 7 (8.0) | 11 (10.0) | 10 (12.0) | 5 (28.0) | |

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.
* Mediana [Q1-Q3]. ‡ Prueba de $\chi^2$ de Pearson; prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis.
Las variables continuas se compararon mediante la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis y las variables categóricas mediante la prueba de $\chi^2$.

clínico heterogéneo y respaldan el empleo de técnicas de aprendizaje no supervisado para identificar subgrupos con diferente comportamiento clínico y pronóstico.[6,7] Estudios previos, como los de Seymour y colaboradores, demostraron que los pacientes con sepsis pueden clasificarse en fenotipos con perfiles clínicos y desenlaces distintos utilizando variables clínicas y bioquímicas obtenidas al ingreso.[8] En concordancia con esos trabajos, nuestra investigación identificó cuatro fenotipos con diferencias relevantes en mortalidad; sin embargo, el principal aporte consiste en utilizar información longitudinal obtenida durante las primeras 12 horas de hospitalización, permitiendo incorporar la naturaleza dinámica de la respuesta fisiológica en lugar de basarse exclusivamente en mediciones estáticas.

La utilización de trayectorias fisiológicas tempranas representa una aproximación diferente para comprender la evolución inicial de la sepsis. Bhavani y asociados[9] demostraron que los patrones temporales de signos vitales permiten identificar subfenotipos con distinta evolución clínica mediante modelos basados en trayectorias.[10] Aunque ambos estudios comparten el concepto de aprovechar la información longitudinal, el presente trabajo empleó modelos de mezclas gaussianas, los cuales permiten modelar la heterogeneidad poblacional mediante distribuciones probabilísticas y asignar a cada individuo

una probabilidad posterior de pertenencia a cada grupo. Las elevadas probabilidades posteriores obtenidas en nuestra cohorte respaldan la estabilidad de la clasificación y la adecuada separación entre los fenotipos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la frecuencia cardiaca y el índice de choque fueron las variables con mayor capacidad discriminativa. Este hallazgo resulta congruente con la respuesta cardiovascular característica de la sepsis, en la que, la activación simpática, la vasodilatación sistémica, las alteraciones microcirculatorias y la disfunción miocárdica evolucionan de forma dinámica durante las primeras horas de la enfermedad. La mayor relevancia de estas variables sugiere que la evolución temporal de la perfusión tisular puede contener información pronóstica adicional respecto a las mediciones aisladas realizadas al ingreso. La persistencia de una asociación independiente entre los fenotipos 3 y 4 y la mortalidad intrahospitalaria respalda esta hipótesis y sugiere que la incorporación de información dinámica podría complementar los modelos tradicionales de estratificación del riesgo.[11]

El presente estudio aporta evidencia procedente de una cohorte latinoamericana de pacientes críticamente enfermos, población escasamente representada en los estudios de fenotipificación publicados hasta la fecha. Además, demuestra que variables obtenidas de forma rutinaria en la práctica clínica pueden utilizarse para identificar fenotipos con relevancia pronóstica mediante técnicas de aprendizaje automático, lo que favorece la reproducibilidad y la eventual implementación clínica de este enfoque.[12,13]

Además de su asociación independiente con la mortalidad, los fenotipos aportaron capacidad discriminativa para la predicción del desenlace. El modelo basado únicamente en el fenotipo mostró una capacidad predictiva moderada (AUC = 0.606), la cual mejoró al incorporar variables clínicas de uso rutinario (edad y puntuación SOFA) y alcanzó su mayor desempeño en el modelo multivariable (AUC = 0.711). La comparación mediante la prueba de DeLong demostró que el modelo multivariable discriminó significativamente mejor que el modelo basado únicamente en el fenotipo y que el modelo clínico, mientras que la diferencia entre estos dos últimos no fue estadísticamente significativa. Estos hallazgos sugieren que los fenotipos fisiológicos proporcionan información pronóstica complementaria, pero su mayor utilidad se obtiene cuando se integran con variables clínicas y de laboratorio ampliamente disponibles o al relacionarlos con biomarcadores y dominios fisiopatológicos.[14-16]

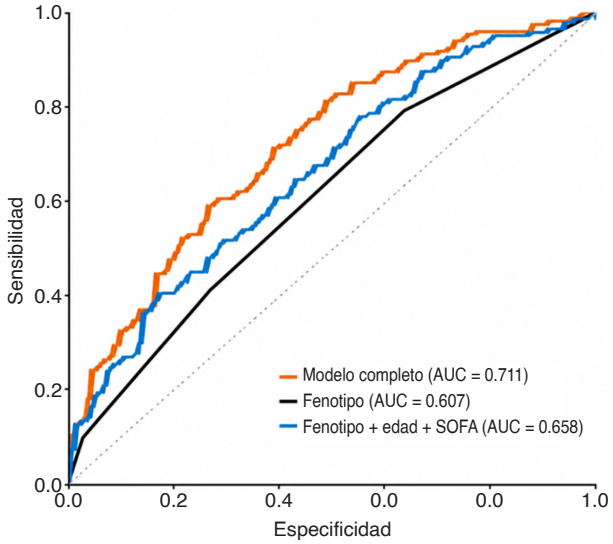



**Figura 4:** Capacidad discriminativa de los modelos pronósticos para mortalidad intrahospitalaria.
AUC = *Area Under the Curve* (área bajo la curva). SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica).

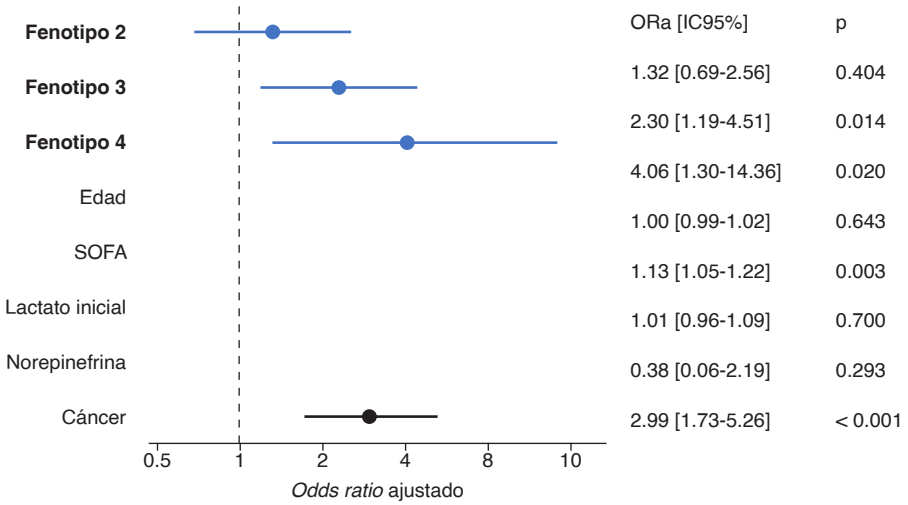



**Figura 3:**
Asociación entre los fenotipos fisiológicos y la mortalidad hospitalaria: análisis de regresión logística multivariada.
IC95% = intervalo de confianza de 95%. ORa = *Odds Ratio* ajustado. SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment* (Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica).

Entre las fortalezas del estudio, destacan el empleo de un método probabilístico de aprendizaje no supervisado, la utilización de información fisiológica longitudinal durante la fase temprana de la enfermedad y la elevada calidad de la clasificación obtenida. Asimismo, el uso de variables disponibles de manera rutinaria incrementa la factibilidad de reproducir este modelo en otros centros.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico; por lo que la generalización de los hallazgos debe realizarse con cautela. Los fenotipos fueron derivados y evaluados en la misma cohorte; por lo tanto, es indispensable su validación externa antes de considerar su aplicación clínica. Finalmente, la clasificación se construyó exclusivamente a partir de signos vitales y no incorporó biomarcadores inmunológicos, información genómica ni otras variables fisiopatológicas que podrían enriquecer la caracterización biológica de los fenotipos. Estudios prospectivos y multicéntricos deberán confirmar la reproducibilidad de estos resultados y determinar si la identificación temprana de fenotipos permite desarrollar estrategias terapéuticas individualizadas que mejoren los desenlaces clínicos.

## CONCLUSIONES

La aplicación de modelos de mezclas gaussianas permitió identificar cuatro fenotipos fisiológicos dinámicos de sepsis a partir de las trayectorias de signos vitales registradas durante las primeras 12 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos. Estos fenotipos presentaron patrones fisiológicos diferenciados y distinto riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Los fenotipos 3 y 4 mantuvieron una asociación independiente con la mortalidad después del ajuste por variables pronósticas establecidas, lo que demuestra el valor adicional de la información fisiológica longitudinal. La incorporación de trayectorias tempranas de signos vitales representa una estrategia prometedora para mejorar la estratificación temprana del riesgo y complementar los modelos pronósticos en pacientes con sepsis. La validación prospectiva y multicéntrica será necesaria antes de considerar su incorporación a la práctica clínica habitual.

## REFERENCIAS


1. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(1):53-64. Available in: http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.18143
2. Zhang X, Zhang W, Zhang H, Liao X. Sepsis subphenotypes: bridging the gaps in sepsis treatment strategies. *Front Immunol*. 2025;16:1546474. Available in: http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546474
3. Delaney A, Borges-Sa M, Chew MS, De Waele JJ, Dye J, Khanna AK, et al. Current standard of care for septic shock. *Intensive Care Med*. 2026;52(1):89-103. Available in: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-025-08211-6
4. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-1710. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.1233
5. Reisinger AC, Posch F, Hackl G, Marsche G, Sourij H, Bourgeois B, et al. Branched-chain amino acids can predict mortality in ICU sepsis patients. *Nutrients*. 2021;13(9):3106. Available in: http://dx.doi.org/10.3390/nu13093106
6. Mi Y, Burnham KL, Charles PD, Heilig R, Vendrell I, Whalley J. High- throughput mass spectrometry maps the sepsis plasma proteome and differences in patient response. *Sci Transl Med*. 2024;16:eadh0185.
7. Ke X, Zhang F, Huang G, Wang A. Interpretable machine learning to optimize early in-hospital mortality prediction for elderly patients with sepsis: a discovery study. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:4820464. Available in: http://dx.doi.org/10.1155/2022/4820464
8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, Bock C, Calandra T, Gat-Viks I, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. Nat Immunol. 2024;25(1):19-28. Available in: http://dx.doi.org/10.1038/s41590-023-01660-5
9. Bhavani SV, Semler M, Qian ET, Verhoef PA, Robichaux C, Churpek MM, et al. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Med*. 2022;48(11):1582-1592. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-022-06890-z
10. Ibrahim ZM, Wu H, Hamoud A, Stappen L, Dobson RJB, Agarossi A. On classifying sepsis heterogeneity in the ICU: insight using machine learning. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(3):437-443. Available in: http://dx.doi.org/10.1093/jamia/ocz211
11. Ates HC, Alshanawani A, Hagel S, Cotta MO, Roberts JA, Dincer C, et al. Unraveling the impact of therapeutic drug monitoring via machine learning for patients with sepsis. *Cell Rep Med*. 2024;5(8):101681. Available in: http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101681
12. Knox DB, Lanspa MJ, Kuttler KG, Brewer SC, Brown SM. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):814-822. Available in: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3764-7
13. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-2017. Available in: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.5791
14. Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care*. 2022;26(1):14. Available in: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5
15. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247. Available in: http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
16. Cárdenas Castañeda HE, Ramírez Hinojosa JP, Mandujano Samayoa IJ, Merlos Rico JI, Sosa Medellín MÁ. Pronóstico de fenotipos de sepsis obtenidos por medio de aprendizaje automatizado no supervisado en los expedientes de pacientes en medicina interna y terapia intensiva. Medicina Crítica. 2026;40(1):14-24. Disponible en: http://dx.doi.org/10.35366/123035


**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento:** el presente estudio no recibió ningún financiamiento.

*Correspondencia:*
**Giovanni Francisco Domínguez Quintero**
**E-mail:** giovadelacroix@hotmail.com