

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado e Investigación
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

DISFUNCION ORGANICA ASOCIADA A BACTEREMIA
EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A

DR. MARIO MIGUEL YAÑEZ LEDESMA

Asesor de tesis:

DR. JOSE ANGEL BALTAZAR TORRES



INNSZ

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

#

INDICE

1. INTRODUCCION.

- Características generales de las bacteremias.

2. OBJETIVOS.

3. HIPOTESIS.

- Nula

-Alterna

4. MATERIAL Y METODOS.

5. RESULTADOS.

6. CONCLUSIONES

7. REFERENCIAS.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mario M. Yáñez Ledesma

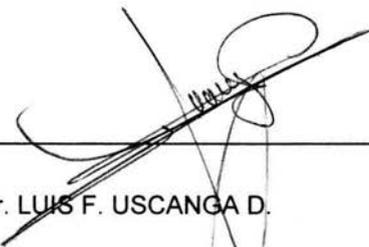
FECHA: A / Jun / 04

FIRMA: 

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. LUIS F. USCANGA D.

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT

Jefe del departamento de Terapia Intensiva.



Dr. JOSE ANGEL BALTAZAR

Medico Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva



Dr. EDUARDO RIVERO SIGARROA

Médico adscrito a la unidad de Terapia Intensiva

1. INTRODUCCIÓN

La presencia de bacterias u hongos en la sangre de un paciente (bacteremia o fungemia) llega a ser transitoria, intermitente o continua. La bacteremia transitoria desaparece en unos cuantos minutos y se presenta como resultado de la penetración instrumental de superficies mucosas colonizadas, especialmente por procedimientos dentales o cistoscopia y, es una consecuencia de cirugía que involucra tejidos infectados, tal como el drenaje de un absceso. La bacteremia transitoria no es significativa, excepto en pacientes con enfermedad valvular cardíaca subyacente, para quienes la invasión bacteriana de los trombos presentes en las válvulas cardíacas enfermas suele producir endocarditis infecciosa.

La bacteremia intermitente está asociada por lo regular con una fuente extravascular de infección en tejidos, más notablemente neumonía, meningitis, pielonefritis, osteomielitis, peritonitis, artritis piógena, infección de tejidos blandos subcutáneos y abscesos no drenados. Esta forma de bacteremia se debe a la falla del huésped para contener la infección tisular que permiten el escape intermitente de bacterias u hongos hacia la circulación sanguínea a través de vasos linfáticos. Para pacientes con bacteremia intermitente, aproximadamente el 75 al 80% de los hemocultivos obtenidos en una serie son positivos.

La bacteremia continua es un rasgo primordial de focos intravasculares de infección, en especial endocarditis infecciosa y catéteres intravenosos contaminados, pero también por fistulas arteriovenosas infectadas y aneurismas

vasculares. Cuando un hemocultivo de un paciente con endocarditis infecciosa es positivo, la probabilidad de que subsecuentes hemocultivos sean positivos es del 95 al 100%.

Es necesario reconocer tempranamente las infecciones nosocomiales, esencialmente no sólo su presencia, sino su origen y la instauración temprana de una terapia antimicrobiana efectiva

Diversos estudios coinciden en que los procedimientos invasivos predisponen a la infección, entre estos el que más relación tiene es la colocación de catéteres los catéteres urinarios y la ventilación mecánica

Los factores de riesgo mayormente relacionados con la mortalidad son la historia médica al momento de la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): la hemodiálisis, presencia de datos que apoyen el diagnóstico de procesos inflamatorios relacionados o no relacionados con infección severa (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), sepsis severa y choque séptico), una calificación de APACHE II al momento de la admisión, el número de fallas orgánicas en el momento de la admisión, la edad, la lesión neurológica en el

momento de la admisión y el uso de terapia con esteroides en la semana precedente.

La prevención de la infección en la unidad de cuidados intensivos (UCI) demanda de un amplio conocimiento de las tasas de infección, tipos y naturaleza de la infección y de los organismos invasores, así como de los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de infección y de mortalidad.¹

Un estudio realizado en México demostró que ~58% de 895 pacientes en 254 UCI del país estaban infectados. De estos 521 pacientes, 208 (casi el 40%) adquirieron la infección en la UCI, mientras que 99 (~20%) la adquirieron en otro servicio y los 214 restantes adquirieron la infección en la comunidad (40%).²

El extenso uso de antibióticos de amplio espectro ha llevado a la emergencia de resistencias en los microorganismos gram-negativos. Este problema es de gran importancia en el paciente crítico, especialmente en aquellos que se padecen de una neumonía asociada al ventilador. La extensa resistencia a antibióticos desarrollada por los organismos gram-negativos puede ser innata o adquirida por alteraciones genéticas. Dichas alteraciones ocurren en tres formas básicas: alteración del blanco del fármaco, prevención del acceso del fármaco al blanco (incluyendo la remoción activa del fármaco de la bacteria) y la inactivación del fármaco. Ciertos microorganismos gram-negativos son de particular importancia en las UCI; tal es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, y las Enterobacteriaceae. La combinación de una población en creciente riesgo y la virulencia natural y adaptabilidad de las bacterias gram-negativas, hacen que los médicos de las UCI deban enfrentarse a un reto constante y creciente día a día.

La bacteremia y la candidemia han sido documentadas en más del 10% de los pacientes en las UCI y son una importante causa de morbilidad y mortalidad en las mismas³ Por lo tanto, es necesaria la realización de cultivos de sangre en todo paciente febril. Sin embargo, este criterio es costoso y a veces aporta poco para el manejo del paciente en la UCI⁷.

Existe evidencia de que los pacientes con bacteremia causada por cepas de organismos gram-negativos resistentes a antibióticos tienen períodos de hospitalización más prolongados al inicio de la bacteremia, lo que correlaciona con un mayor tiempo expuesto a los factores de riesgo antes mencionados.⁸

Existe evidencia de que en las infecciones por gram-negativos, de que los mononucleares son las primeras células en responder a la endotoxina. La endotoxina primero se une a la proteína fijadora del lipopolisacárido, una proteína de fase aguda producida por el hígado.⁹ El complejo de proteína de fijación del lipopolisacárido-endotoxina actúa como el ligando para el CD14 (un receptor de superficie celular de las células mononucleares) y la señal de transducción tiene por resultado la activación celular, lo que lleva a la liberación de citosina, entre muchas otras cosas,¹⁰ ha quedado claro que el procesamiento de la endotoxina es de alguna manera más complejo, hay diversas proteínas humanas normales que tienen la capacidad de fijar la endotoxina.

Parece ser que el mecanismo CD14 no está limitado a la proteína de fijación del lipopolisacárido-endotoxina, pero esta es una molécula de reconocimiento de

patrón que también puede responder a componentes de la pared celular de las bacterias grampositivas, como el peptidoglucano y el ácido lipoteicoico.¹¹

Se sabe menos acerca de las vías de señalización-transducción después de la activación del CD14, pero los datos sugieren diferencias en el patrón de activación de las proteína cinasas (ERK, p38, c-Jun) entre el peptidoglucano estafilocócico y el lipopolisacárido¹². Así, el reconocimiento de una variedad de componentes microbianos por el CD14 inicia un patrón diferente de factores de transcripción intracelulares a partir de los organismos gram-positivos o gram-negativos.

La activación de los monocitos lleva a la producción de las citosina pro inflamatoria, particularmente el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y la IL-1 y otros mediadores de cascada, incluyendo el complemento y las vías de la coagulación, los prostanoïdes inflamatorios y la producción de intermediarios reactivos del oxígeno. Se sabe que los peptidoglucanos y otros componentes de la pared celular de los gram-positivos pueden activar el complemento y causar coagulopatías.

La endotoxina induce una rápida respuesta de citosina pro inflamatorias, principalmente TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8. En contraste, las toxinas gram-positivas inducen una típica respuesta de citosina de tipo Th-1, dominadas por el TNF-beta (ahora llamado linfotoxina-alfa) y el interferón-gamma.

Se ha demostrado que las familias con una capacidad baja de síntesis de TNF y alta de IL-10 están en un mayor riesgo de muerte por infección meningocócica.. Se ha encontrado que los pacientes sépticos producen niveles de TNF sistémicos marcadamente diferentes y que estas diferencias están asociadas con polimorfismo del ADN en un elemento regulatorio en una región de intron del gen de la linfotoxina. Los pacientes con una alta capacidad de síntesis de TNF tienen más probabilidades de sucumbir por choque séptico que los pacientes con una capacidad baja de producir TNF.¹³

B. fragilis es uno de los organismos más comúnmente aislados de los hemocultivos y, es el aislado dominante (70%) en los casos de bacteremia por anaerobios. Los aislados comunes adicionales son otros miembros del grupo de *B. Fragilis*, particularmente *B. thetaiotaomicron*, y *Fusobacterium* spp. A diferencia de los cocos anaerobios gram-positivos y los bastones, los cuales a menudo representan contaminantes cuando se encuentran en los hemocultivos, el aislamiento de bacilos anaerobios gram-negativos en la sangre virtualmente siempre está asociado con infección clínica.

La significancia de la bacteremia por *Bacteroides* está indicada por una mortalidad asociada del 15 al 30%, con un 60% de mortalidad asociada reportada en los casos cuando la terapia no es dirigida a estos organismos. En un estudio controlado, la bacteremia por el grupo *B. fragilis* resultó en 16 días adicionales de hospitalización y una mortalidad atribuible del 19%.

La fuente de la bacteremia causada por bacilos anaerobios gram-negativos se encuentra en las infecciones intraabdominales en la mitad a dos tercios de los casos (particularmente cuando se asocia con abscesos, malignidad, cirugía y obstrucción intestinal o perforación); infecciones del tracto genital femenino en alrededor del 8 al 25%; infecciones de tejidos blandos, incluyendo las úlceras de decúbito en alrededor del 5 al 10% y la oro faringe y el tracto respiratorio bajo en alrededor del 5% cada uno. [80] [110] [114] La bacteremia por *Fusobacterium* usualmente está asociada con infección oro faríngea e infección pulmonar y la bacteremia por *P. disiens* o *P. Bivia* generalmente correlaciona con fuentes de infección obstétrica y ginecológica. Cuando *B. fragilis* es aislado de la sangre de un paciente febril sin signos obvios de localización, se debe investigar una fuente intraabdominal.

El cuadro clínico de la bacteremia por *Bacteroides* es similar al producido por bacilos anaerobios gram-negativos, con excepción de que el síndrome de "sepsis por gram-negativos", el choque y la coagulación intravascular diseminada aparecen ser menos comunes en la bacteremia por anaerobios, quizá relacionado con la ausencia del lípido A de la endotoxina de *B. fragilis*.

Una caída en la frecuencia de la bacteremia por bastones gram-negativos anaerobios ha sido reportada en las últimas dos décadas. Esta caída puede deberse a las mejoras en la profilaxis quirúrgica, las nuevas técnicas de imagen que permite un diagnóstico más temprano y el drenaje de abscesos y la

conciencia del papel de los anaerobios en la infección con un tratamiento antimicrobiano específico dirigido a estos organismos.

Se ha sugerido que los anaerobios representan alrededor del 4% de todas las bacteremias sin caída demostrable. Dada la morbilidad y mortalidad atribuibles, así como la creciente resistencia antibiótica y el hecho de que los cultivos de sangre para anaerobios estimulan el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos, enterococos y *Listeria monocytogenes*, los cultivos de sangre de rutina aún se recomiendan.

Las primeras descripciones del síndrome de falla orgánica múltiple enfatizaron su frecuente asociación con una infección oculta o pobremente controlada. En especial peritonitis o neumonía. Sin embargo, los reportes más recientes indican que la infección, aunque común en los pacientes con FOM, no necesariamente está presente y frecuentemente sigue, más que precede, al desarrollo de este síndrome. Además, la infección nosocomial puede ser considerada una *manifestación* de la FOM, más que su causa. La flora infectante característica incluye organismos oportunistas de virulencia intrínseca baja (en especial *Cándida*, estafilococos coagulasa negativos, *Pseudomonas*, y enterococos), así como especies cuya emergencia refleja los factores ambientales (especialmente *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*) o presiones de selección antimicrobiana (*Staphylococcus aureus* meticilina resistentes, *Enterococcus* penicilina resistentes y organismos gram-negativos productores de beta-lactamasas de amplio

espectro). Incluso, la prevalencia de la infección del primer grupo de organismos está fuertemente asociada con la severidad de la FOM.

La activación endotelial y el daño ocurren tempranamente durante la sepsis y juegan un papel principal en la fisiopatología de la inflamación sistémica. Varios marcadores de activación endotelial están aumentados durante la sepsis y la inflamación sistémica y el nivel de marcadores como la molécula de adhesión intercelular soluble, la molécula de adhesión celular vascular y la E selectina, correlacionan bien con la severidad de la inflamación y el curso de la enfermedad.

Sin embargo, hasta la fecha, aún no está claro si las moléculas de adhesión y los parámetros de coagulación son superiores a este respecto a la interleucina-6 y la procalcitonina. Sin embargo, estos marcadores de activación endotelial y los parámetros de coagulación carecen de especificidad para el daño endotelial inducido por infección y la disfunción orgánica.

La presencia de hongos en el torrente sanguíneo se conoce como fungemia. La incidencia de fungemia se ha elevado en años recientes, en especial la causada por levaduras. Las especies de *Cándida* son las que se aíslan con más frecuencia de la sangre. La ulceración de la mucosa gastrointestinal normal, por lo general debida a un carcinoma o a tratamiento para una enfermedad maligna con fármacos citotóxicos y, el crecimiento excesivo de *Cándida* después del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, facilitan la invasión del torrente

sanguíneo por especies intestinales de *Cándida*. Además, la ruptura de la piel por catéteres y heridas predispone a candidemia.

Por otro lado, la fiebre es una condición frecuente en el paciente crítico, lo que además lo pone en riesgo para procedimientos invasivos en la búsqueda del origen de dicha fiebre, como la colocación de catéteres y sondas, monitorización constante y en ocasiones, el inicio de esquemas antimicrobianos empíricos para atacar tempranamente una probable infección. Los pacientes de las UCI frecuentemente presentan infecciones múltiples y causas no infecciosas de la fiebre, lo cual hace necesario un abordaje diagnóstico profundo y sistemático.¹⁴

La infección sistémica relacionada con los catéteres es la causa más común de bacteremia nosocomial. Un meta análisis demostró una reducción significativa en la colonización de los catéteres estaba bien relacionada con el uso de catéteres impregnados con clorhexidina y sulfadiacina de plata, en comparación con los catéteres estándar. Los catéteres de triple lumen impregnados con minociclina y rifampicina en las superficie luminal y externa tuvieron una tasa de colonización incluso menor que los anteriores. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posible emergencia de resistencias a la rifampicina y el costo de estos catéteres.¹⁵

Las bacterias anaerobias obligadas no se multiplican cuando son expuestas a la tensión de oxígeno del aire. Muchas bacterias anaerobias nativas crecen en superficies mucosas en donde la tensión local de oxígeno es suficientemente baja. De esta manera, se encuentran grandes concentraciones de bacterias anaerobias en los cuellos gingivales de la cavidad oral, en el íleo distal y el colon y, en el

endocervix y la vagina. La bacteremia por anaerobios en la mayor parte de los casos representa infección relacionada con estos microorganismos nativos.

La bacteremia por anaerobios casi siempre se acompaña de absceso intraabdominal, infección del tracto genital femenino o neumonía por aspiración. El desarrollo de hipotensión es relativamente común, en especial con especies gram-negativas.

El aislamiento de bacterias anaerobias en hemocultivo sugiere una violación de una barrera muco cutánea normal, como la que se presenta en el carcinoma de colon con obstrucción o perforación, en enfermedad intestinal inflamatoria y en cirugía ginecológica o procedimientos obstétricos. Las alteraciones del estado de la conciencia son un fuerte factor predisponente en la aspiración de material colonizado o infectado a través de la cavidad oral, lo cual produce infección pleuropulmonar. Se ha identificado un número de factores de virulencia para los microorganismos anaerobios. *Bacteroides fragilis* posee una cápsula polisacárida que impide la fagocitosis y promueve la formación de abscesos. Asimismo, los microorganismos anaerobios producen ácido succínico, el cual inhibe la muerte por fagocitosis al bajo pH del absceso.

Las bacterias gram-negativas anaerobias contienen LPS, pero el LPS de *Bacteroides* carece de KDO y de ácido beta-hidroximirístico y no tiene toxicidad cuando se inyecta a primates. Sin embargo, *Fusobacterium* contiene un LPS biológicamente activo.

La bacteremia polimicrobiana es el aislamiento de más de un microorganismo en hemocultivo, en un solo episodio de sepsis. La bacteremia polimicrobiana se detecta en alrededor del 10% de los pacientes bacterémicos y en la gran mayoría de los casos intrahospitalarios. La bacteremia polimicrobiana casi siempre surge de infecciones en sitios contagiosos a superficies corporales normalmente colonizadas con bacterias, como por ejemplo, el tracto gastrointestinal y el tracto genital femenino y la piel. Por lo tanto, las infecciones intraabdominales (abscesos, colangitis), abscesos pélvicos, fascitis necrotizante, úlceras por decúbito e infecciones de tejidos blandos, son fuentes comunes de bacteremia polimicrobiana.

Las enterobacterias, enterococos y bacterias anaerobias son desproporcionadamente frecuentes en la bacteremia polimicrobiana, la cual refleja la colonización del tracto intestinal y genital por estos microorganismos. La bacteremia polimicrobiana con frecuencia se detecta en pacientes con enfermedad maligna subyacente, en especial leucemia aguda, en quienes han sido sometidos a un tratamiento inmunosupresor y procedimientos invasivos. El choque y muerte relacionados directamente con sepsis son más frecuentes en la bacteremia polimicrobiana que en la monomicrobiana.

La piel está sumamente colonizada por estafilococos coagulasa negativos, especies de corinebacterias, estreptococos alfa-hemolíticos y el microorganismo anaerobio lipofílico *Propionibacterium acnes*. A pesar de la técnica aséptica en la toma de sangre, del 2 al 3% de los hemocultivos se contamina con estos

comensales de la piel. Debido a que los pacientes llegan a desarrollar sepsis verdadera causada por estos microorganismos, es necesario discriminar la bacteremia verdadera de la contaminación.

Si sólo uno de varios hemocultivos es positivo para estafilococos coagulasa negativos, corinebacterias o estreptococos alfa-hemolíticos, el aislamiento probablemente es un contaminante de la piel. Sin embargo, si el microorganismo se recupera de 2 o más hemocultivos, el aislamiento es un buen candidato como causa de un episodio séptico. Por lo tanto, no sólo son importantes varios hemocultivos para la detección de bacteremia intermitente, sino que son necesarios para manifestar la bacteremia verdadera causada por microorganismos gram-positivos que por lo general se consideran como comensales de la piel. La presencia de bacterias gram-negativas o levaduras en un solo hemocultivo casi siempre indica una bacteremia o fungemia verdadera.

Los neutrófilos fagocíticos y los linfocitos T constituyen el principal mecanismo de defensa del huésped contra la invasión por *Cándida*. Como consecuencia, la enfermedad o las modalidades del tratamiento que producen neutropenia o pérdida de linfocitos T, con frecuencia son complicadas por candidemia. La presentación clínica de la candidemia se parece a una bacteremia, con fiebre que suele convertirse en hipotensión, acidosis metabólica y SDRA.

Cryptococcus neoformans es una levadura capsulada que produce meningitis y fungemia. La aparición de criptococos en el torrente sanguíneo indica supresión

de la función de linfocitos T en el huésped y la infección criptocócica surge en aproximadamente el 10% de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los signos en el sistema nervioso central en la meningitis criptocócica son altamente variables y llegan a ser mínimos. En consecuencia, la detección de *C. neoformans* en hemocultivo con frecuencia es el primer signo de criptococosis en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La neumonía asociada al ventilador (NAV) se presenta en aproximadamente el 25% de los pacientes con ventilación mecánica.^{16,17,18,19,20} El impacto de la NAV en el pronóstico del paciente ha sido muy debatido^{21,22,23}; sin embargo, se ha reportado una mortalidad atribuible²⁴ del 27%. El manejo óptimo de los pacientes en quienes se sospecha de NAV requiere de la confirmación del diagnóstico y la identificación del patógeno(s) responsable(s) para implementar la terapéutica antimicrobiana apropiada.

El diagnóstico de NAV. Los criterios clínicos han demostrado ser poco confiables en el diagnóstico de esta condición.^{16,25,26} Se ha reportado un gran número de técnicas invasivas y mínimamente invasivas para auxiliar en el diagnóstico de la NAV. El número de métodos actualmente disponibles se debe a que ningún método es el ideal.^{16,27,28,29,30,31,32,33} La(s) técnica(s) óptima(s) para el diagnóstico de la NAV aún debe investigarse.^{34,35,36,37,38,39} El impacto que las pruebas diagnósticas de NAV en el pronóstico del paciente aún son motivo de controversia. Se ha reportado⁴⁰ que las técnicas de diagnóstico microbiológico invasivas y

semiinvasivas mejoran el pronóstico de los pacientes con sospecha de NAV. Sin embargo, también^{41,42} otros estudios han demostrado que el factor más importante en el pronóstico de los pacientes con NAV es el inicio temprano de la terapia antimicrobiana apropiada.

Los antimicrobianos son esenciales en el tratamiento de las infecciones en las UCI, pero desafortunadamente, no son suficientes para el tratamiento óptimo de los pacientes con sepsis. La sobrevida mejora cuando se utilizan los antimicrobianos apropiados; sin embargo, aún la mortalidad es significativa. En un estudio reportado, en los pacientes con bacteremia por gram-negativos, la terapia antimicrobiana apropiada disminuyó la frecuencia de choque en un 50%. La terapia combinada con un aminoglucósido y un beta-lactámico es superior a la terapia simple para pacientes con infecciones invasivas por *Pseudomonas* y para los pacientes con bacteremia por *Klebsiella*.^{47,48,49,50,51,52,53,54}

La selección del antimicrobiano usualmente es empírica y se basa en el sitio donde se sospecha el origen de la infección, el organismo sospechoso, la adquisición del organismo de la comunidad o del hospital y los factores específicos del huésped, tales como el grado de inmunodeficiencia, el estado nutricional, las patologías concomitantes o subyacentes y el tiempo de estancia del paciente en la UCI. La terapia antimicrobiana inicial debe ser de amplio espectro y, la distinción entre los patógenos adquiridos en la comunidad y los de origen nosocomial pueden no ser evidentes. Al tener disponibles los resultados de los estudios

microbiológicos, se debe adecuar o modificar la terapia con un agente específico y con una actividad de espectro más estrecho.

El reconocer tempranamente el síndrome de sepsis, la pronta administración de antibióticos de amplio espectro, la intervención quirúrgica (cuando está indicada) y el tratamiento de soporte agresivo en la UCI, son las estrategias terapéuticas prevalentes para los pacientes con sepsis. La selección del antimicrobiano se basa en muchos factores, incluyendo la fuente más probable de infección, los patógenos más probables y el conocimiento de los patrones de susceptibilidad de las infecciones adquiridas en la comunidad o en el hospital. Desafortunadamente, con este abordaje, la mortalidad aún es inaceptablemente alta.

Las terapias adyuvantes como los anticuerpos antiendotoxina, los antagonistas de citosina y los agentes antiinflamatorios que apuntaban hacia la atenuación de la respuesta inmune del huésped a la infección bacteriana han traído poco beneficio hasta la fecha. En este momento, las estrategias de prevención, incluyendo el uso óptimo de las vacunas, las prácticas de control efectivo de la infección, el uso y cuidado juicioso de las líneas intravasculares y los catéteres urinarios y, el uso apropiado de los agentes antiinfecciosos para prevenir la resistencia microbiana son recursos que se deben utilizar para disminuir la incidencia de la infección y la subsecuente sepsis.

En un estudio de cohorte prospectivo de 492 UCI quirúrgicas y médicas, se encontró que al menos 29.9% de los pacientes recibieron un tratamiento antimicrobiano inadecuado. La mortalidad del hospital para aquellos que recibieron un tratamiento antimicrobiano inadecuado fue más alta (61.9%) que para los pacientes que recibieron los antibióticos apropiados (28.4%; riesgo relativo de 2.18; $p < 0.001$). El tratamiento antimicrobiano fue un determinante independiente de mortalidad.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue conocer cuales son los principales gérmenes involucrados en las bacteremias que presentan los pacientes en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición.

Determinar como pueden resultar afectados algunos órganos durante un episodio de bacteremia tomando en cuenta algunas variables fisiológicas a nivel: Hemodinámico, respiratorio, renal, hematológico así como la existencia de comorbilidad e inmunosupresión y su asociación con el desarrollo de bacteremia y determinar los agentes etiológicos principalmente involucrados.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: Existe correlación con los episodios de bacteremia por los diferentes gérmenes involucrados con descompensación multiorgánica tomando diferentes variables fisiológicas Hemodinámica, respiratoria, renal, hematológica, lo que se traduce en mayor morbimortalidad.

Hipótesis nula: No se observa alteración en los diferentes órganos tomando en cuenta las variables Hemodinámica, respiratoria, renal, hematológica durante los episodios de bacteremia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, mediante la revisión de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición que habían sido hospitalizados en la unidad de terapia intensiva, en el periodo comprendido de enero de 1997 a septiembre del 2002, y que habían tenido un episodio de bacteremia.

Se incluyeron pacientes que habían fallecido o que habían abandonado el Instituto por cualquier otro motivo.

Se analizaron las hojas de evolución de cada paciente en el periodo de tiempo comprendido y se obtuvieron los datos respectivos a las diferentes variables fisiológicas según los principales órganos afectados, así mismo se analizó si existían situaciones que contribuyeran al estado de inmunosupresión del paciente y enfermedades previas que favorecieran del desarrollo de falla orgánica.

5. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 79 pacientes de la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición en el periodo comprendido de enero de 1997 a septiembre del 2002 que habían tenido al menos un episodio de bacteremia y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

La edad de los pacientes oscilo entre los 17 hasta los 82 años con un promedio de edad de 45.8 años.

Edad del paciente	N	Minima	Maxima	Promedio
	79	17	82	45.84

Del total de pacientes 35 correspondieron al sexo masculino que representa el 44.3% de la población y 44 al sexo femenino para un 55.7%.

	Frecuencia	Porcentaje
Hombres	35	44.3
Mujeres	44	55.7
Total	79	100.0

Se tomaron en cuenta algunas variable fisiológicas como la presión arterial sistólica y se considero >90m como hemodinamicamente estable y <90 inestable.

Tensión arterial sistólica

	Frecuencia	Porcentaje
>90	47	59.5
<91	32	40.5
Total	79	100.0

Del total de pacientes estudiados 47 tuvieron >90 que corresponde al 59.5% de la población y 32 tuvieron <90 que corresponde a 40.5%

Fue necesario el empleo de aminas vaso activas en 43 pacientes que corresponde al 54.4% , de las cuales las más utilizadas fueron las siguientes:

Dopamina en 30 pacientes que corresponde al 38% del total, adrenalina en 8 (10,1%), noradrenalina en 4 (5.1%), dobutamina en 2 (2.5%) y no fue necesaria su utilización en 35 pacientes (44.3%).

Algunos pacientes requerían la utilización de más de un tipo de amina vaso activa y se considero mayor inestabilidad hemodinámica dependiendo del mayor número de aminas requerido. Los resultados de acuerdo a este punto fueron los siguientes 37 pacientes requirieron el uso de 1 amina vaso activa que corresponde al 46.8% de la población, 6 pacientes utilizaron 2 (7.6%) 1 solamente utilizó 3 (1.3%).

35 pacientes NO requirieron el uso de aminas.

Uso de aminos

	Frecuencia	Porcentaje
Sin aminos	36	45.6
Con aminos	43	54.4
Total	79	100.0

Tipo de aminos requeridas

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	35	44.3
Dopamina	30	38.0
Adrenalina	8	10.1
Noradrenalina	4	5.1
Dobutamina	2	2.5
Total	79	100.0

Número de aminos

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna	35	44.3
1	37	46.8
2	6	7.6
3	1	1.3
Total	79	100.0

Por lo que se refiere al aspecto respiratorio se utilizó como variable fisiológica e indicador de oxigenación la PaO₂, el índice PaO₂/FIO₂ (Kirby) y el requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio, así mismo se estudiaron las modalidades ventilatorias más frecuentemente involucradas y el número de días de uso de ventilación mecánica.

Un total de 54 pacientes tuvieron una PaO₂ >60 que corresponde a 68.4% y 25 pacientes tuvieron una PaO₂ <60 (31.6%).

Otro de los índices de oxigenación tisular de amplia utilidad en las unidades de terapia intensiva es el índice de Kirby (PaO₂/FIO₂) lo normal es que este índice sea mayor de 300, de 200 a 300 existe daño pulmonar y menos de 200 es uno de los criterios de síndrome de dificultad respiratoria aguda, los resultados de acuerdo a este índice fueron los siguientes:

Indice de Kirby

	Frecuencia	Porcentaje
>300	7	8.9
200 a 300	46	58.2
<200	26	32.9
Total	79	100.0

62 pacientes utilizaron ventilación mecánica 78.% de la población. Las siguientes fueron las modalidades ventilatorias más utilizadas

Modo de Ventilación Mecánica

	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	16	20.3
Presión control	37	46.8
Volumen control	23	29.1
Presión soporte	2	2.5
BIPAP	1	1.3
Total	79	100.0

El total de días en ventilación mecánica oscilo desde ningún día hasta 60 días con un promedio de 18.1.

En lo que respecta al aspecto renal se evaluó como indicador los niveles de azoados Cr y BUN tomando como punto de corte Cr <1.5 o >1.5 y en el caso de pacientes que ya padecieran IRC un aumento del 20% de sus cifras de azoados previas al episodio de bacteremia.

A nivel hematológico se evaluó las cifras de hemoglobina, leucocitos y plaquetas fueron:

	N	Mínimo	Máximo	Promedio
Hemoglobina plasmática	79	6.1	18.3	10.767
Leucocitos	79	100	34000	12125.32
Plaquetas	79	1000	480000	156151.9

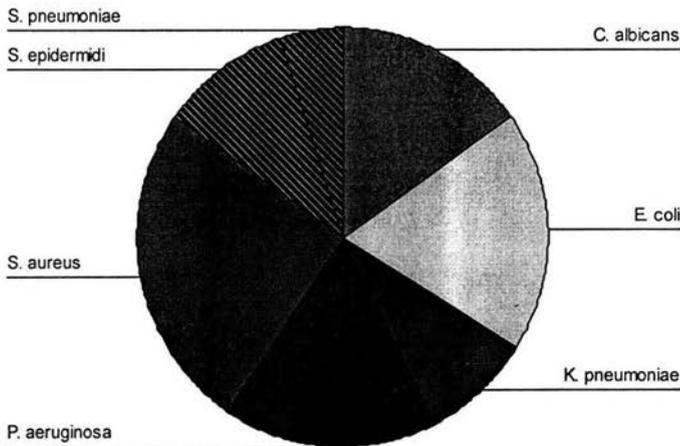
En el aspecto infectológico, de los gérmenes principalmente involucrados en los episodios de bacteremia los principales fueron: S. aureus en 15 pacientes (19%),

E. coli en 11 (13.9%), *P. aeruginosa* en 10 (12.7%), *C.albicans* en 7(8.9%), *S. epidermidis* en 6 (7.6%) y *E. cloacae* en 5 (6.3%).

Estos fueron los gérmenes principalmente involucrados en los episodios de bacteremia, desafortunadamente no se pudo corroborar el sitio de origen en muchos de los pacientes.

Solamente en 35 pacientes que corresponde al 44.5% de los pacientes se pudo demostrar el sitio de origen de la bacteremia, de los cuales los principales sitios de origen fue a nivel pulmonar, vías urinarias, invasiones, piel y tejidos blandos y gastrointestinal.

PRINCIPALES GERMENES AISLADOS



Germenes aislados

	Frecuencia	Porcentaje
<i>A. lwoffii</i>	1	1.3
<i>Candida albicans</i>	7	8.9
<i>Candida glabrata</i>	2	2.5
<i>Candida spp.</i>	1	1.3
<i>Criptococcus neoformans</i>	1	1.3
<i>E. coli</i>	11	13.9
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	6.3
<i>Enterococo faecium</i>	1	1.3
<i>H. influenzae</i>	1	1.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	3.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	6.3
<i>Leptospira</i>	1	1.3
<i>M. morgagni</i>	1	1.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	12.7
<i>S. aureus</i>	15	19.0
<i>S. epidermidis</i>	6	7.6
<i>Serratia</i>	2	2.5
<i>Streptococcus milleri</i>	1	1.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3.8
<i>Xantomona maltophilia</i>	2	2.5
Total	79	100.0

Para valorar la asociación de los gérmenes más frecuentemente involucrados con mortalidad, se correlacionó también con la escala de gravedad APACHE II y se observó que en general existe una mayor

frecuencia en la aparición de gérmenes gram-negativos como responsables de los episodios de bacteremia, sin embargo empieza a tener importancia la aparición de gérmenes gram-positivos como *S.aureus*.

Pacientes con *Pseudomonas aeruginosa*

Estado al egreso

	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	3	30.0
Fallecidos	7	70.0
Total	10	100.0

Calificación de APACHE II

Calificación Apache II	N	Mínimo	Máximo	Promedio
	10	0	30	21.90

Pacientes con *S. aureus*

Estado al egreso

	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	11	73.3
Fallecidos	4	26.7
Total	15	100

Calificación de APACHE II

Calificación de APACHE II	N	Mínimo	Máximo	Promedio
	15	7	34	15.80

Pacientes con *E. coli*

Estado al egreso

	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	6	54.5
Fallecidos	5	45.5
Total	11	100

Calificación de APACHE II

Calificación de APACHE II	N	Mínimo	Máximo	Promedio
	11	6	30	14.91

Se analizaron también la existencia de patologías o condiciones que produjeran un mayor estado de inmunosupresión en los pacientes como uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides, cirugías recientes etc.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Diabetes Mellitus

	Frecuencia	Porcentaje
Sin DM	57	72.2
Con DM	22	27.8
Total	79	100

Lupus Eritematoso Generalizado

	Frecuencia	Porcentaje
Sin LEG	65	82.3
Con LEG	14	17.7
Total	79	100.0

Cáncer

	Frecuencia	Porcentaje
Sin cancer	74	93.7
Con cancer	5	6.3
Total	79	100.0

Pancreatitis

	Frecuencia	Porcentaje
Sin pancreatitis	72	91.1
Con pancreatitis	7	8.9
Total	79	100.0

Cirrosis Hepática Alcohólico-Nutricia

	Frecuencia	Porcentaje
Sin CHAN	79	100.0

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

	Frecuencia	Porcentaje
Sin EPOC	74	93.7
Con EPOC	5	6.3
Total	79	100.0

Artritis Reumatoide

	Frecuencia	Porcentaje
Sin AR	74	93.7
Con AR	5	6.3
Total	79	100.0

Insuficiencia Renal Crónica

	Frecuencia	Porcentaje
Sin IRC	75	94.9
Con IRC	4	5.1
Total	79	100.0

Hipertension Arterial

	Frecuencia	Porcentaje
Sin HTA	69	87.3
Con HTA	10	12.7
Total	79	100.0

Cirugía abdominal

	Frecuencia	Porcentaje
Sin cirugía	65	82.3
Con cirugía	13	16.5
10	1	1.3
Total	79	100.0

Antibióticos de amplio espectro

	Frecuencia	Porcentaje
Sin antibióticos	6	7.6
Con antibióticos	73	92.4
Total	79	100.0

Uso de esteroides

	Frecuencia	Porcentaje
Sin esteroides	57	72.2
Con esteroides	22	27.8
Total	79	100.0

Uso de hidrocortisona

	Frecuencia	Porcentaje
Sin hidrocortisona	61	77.2
Con hidrocortisona	18	22.8
Total	79	100.0

Uso de metilprednisolona

	Frecuencia	Porcentaje
Sin metilprednisolona	74	93.7
Con metilprednisolona	5	6.3
Total	79	100.0

Uso de dexametasona

	Frecuencia	Porcentaje
Sin dexametasona	75	94.9
Con dexametasona	4	5.1
Total	79	100.0

Uso de ciclofosfamida

	Frecuencia	Porcentaje
Sin ciclofosfamida	78	98.7
Con ciclofosfamida	1	1.3
Total	79	100.0

5.CONCLUSIONES.

Durante el período de estudio se atendieron 72 pacientes adultos de edades entre los 17 y los 82 años de edad, de los cuales la mayoría eran del sexo femenino y que presentaban algún tipo de disfunción orgánica asociada con uno o más episodios de bacteremia.

En el 40.5% de los pacientes se observó una presión sistólica <90 mm de Hg. El presentar una presión sistólica baja se ha considerado como un importante predictor de gravedad de la enfermedad y mortalidad en pacientes que se encuentran en una unidad de terapia intensiva.

En pacientes con hipotensión se administran aminas vasoactivas. En este grupo el 54.4% de los pacientes requirió el uso de aminas vasoactivas, de ellas, la más utilizada fue la dopamina y la segunda la adrenalina, seguida de la norepinefrina y la dobutamina; el 46.8% de los pacientes sólo requirió del uso de una amina, el 7.6% de 2 aminas y el 1.3% requirió del uso de hasta 3 aminas, lo cual indica que el uso de estos agentes en pacientes de la terapia intensiva es alto y que entre más grave es la condición del paciente, requiere más del apoyo con estos.

La norepinefrina (NE) produce un importante efecto vasoconstrictor a través de receptores α sin un cambio importante en la frecuencia cardíaca o el índice cardíaco.

La asociación de NE con dopamina o dobutamina ha dado por resultado un incremento en la sobrevida y menores lesiones pulmonares en pacientes con choque séptico. la combinación de dobutamina y NE se ha asociado con un mejor desempeño cardíaco, una mejor Do_2 , una menor concentración de lactato en sangre y una menor brecha de PCO_2 . Existe evidencia que apoya la utilización de norepinefrina como el agente de primera elección debido a que se ha observado una más alta sobrevida⁵⁶.

En el paciente crítico es común el apoyo ventilatorio en diferentes modalidades, en el presente estudio se observó que el 78% requirieron de apoyo con ventilación mecánica, de los cuales el que más se utilizó fue el modo controlado por presión, seguido del modo controlado por volumen, presión soporte y BIPAP. La duración promedio de la ventilación mecánica fue de 18.1 días. Se observó un índice de Kirby <200 en el 32.9% de los pacientes, lo cual habla de un síndrome de dificultad respiratoria aguda y, por lo tanto, una mayor gravedad, el 58.2% sólo presentó un índice de 200-300, lo cual se traduce en daño pulmonar y sólo el 8.9% de los pacientes presentaba un índice de Kirby óptimo. El 31.6% de los pacientes presentó criterios de hipoxemia.

Al evaluar los datos de la biometría hemática se observó que los pacientes podían presentar cifras dentro de límites normales de leucocitos o una franca leucocitosis, lo cual se relaciona con estados de infección, inmunosupresión y respuesta inmunológica alterada en algunos casos, eficiente en otros. Al igual que el nivel de plaquetas que iba de la trombocitopenia a trombocitosis, lo cual puede incluso hablar de estados de falla hematológica grave como parte de una coagulopatía por consumo o falla orgánica múltiple.

Se estudiaron también las comorbilidades de los pacientes de la UCI, entre las cuales la más frecuente fue la Diabetes mellitus en el 27.8% de los pacientes, seguida del lupus eritematoso generalizado en el 17.7% e hipertensión arterial en el 12.7%, estas dos entidades se asocian en su curso natural de daño renal, lo cual puede correlacionar con el alto porcentaje de pacientes con afección de este órgano durante su estancia en la UTI. Otras enfermedades fueron cáncer en el 6.3%, pancreatitis en el 8.9%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 6.3% e insuficiencia renal crónica en el 5.1%. Todas estas enfermedades tienen relación de una u otra manera con una respuesta inflamatoria generalizada que puede incluso progresar, en el caso del paciente infectado, a un choque séptico si se deja progresar sin una intervención antimicrobiana a tiempo.

En el aspecto infeccioso, en el 44.5% de los casos se logró determinar el sitio de origen de la infección que ocasionaba la bacteremia. Los sitios más comunes

fueron de origen pulmonar, vías urinarias, invasiones, piel y tejidos blandos y el tracto gastrointestinal. Esto debido posiblemente a la larga permanencia de dispositivos de invasión y su directo acceso al torrente sanguíneo y el uso de antibióticos de amplio espectro que se ha demostrado que seleccionan a determinados gérmenes y la carencia de efecto sobre otros, aunado esto a que también atacan a simbiosis del ser humano y favorecen la proliferación de biota nociva.

Los agentes que más comúnmente se encontraron fueron *S. aureus* en el 19%, *E. coli* en el 13.9%, *P. aeruginosa* en el 12.7%, *Candida* y enterococos. Se demuestra la transición de los gérmenes gramnegativos a grampositivos que se ha observado en otros centros hospitalarios debido al uso de antibióticos de amplio espectro sobre gramnegativos y que seleccionan a los grampositivos como los sobrevivientes y gérmenes más agresivos en pacientes críticos.

Se observó que aún cuando existe una alta mortalidad con gérmenes como *P. aeruginosa*, también los pacientes presentaban un mayor puntaje en la escala de gravedad APACHE II lo que puede representar que son pacientes con un mayor grado de susceptibilidad por las diferentes condiciones de inmunosupresión que los condiciona a la adquisición de gérmenes con una alta letalidad y aunado a una mayor gravedad por las diferentes patologías presentan mayor mortalidad.

Lo anterior demuestra que aunque no infecta a la mayor parte de los pacientes, sí empeora su condición en forma importante, debido a su ya conocida resistencia a una amplia gama de antibióticos y su constante presencia en algunas unidades de cuidados intensivos, causando altas cifras de mortalidad, como en el presente estudio, ya que *P. aeruginosa* se adjudicó el 70% de las muertes entre los cultivos positivos para ella, seguida de *E. coli* con el 45.5% y *S. aureus* con el 26.7%.

Se observó que es relativamente poca la utilización de esteroides en estos pacientes, de los cuales, la hidrocortisona ocupa el primer lugar con el 22.8%, metilprednisolona y dexametasona. Se ha investigado acerca de los esteroides en el paciente con choque séptico, algunos estudios apoyan el uso de dosis bajas en pacientes con insuficiencia suprarrenal evaluados mediante ACTH y aquellos que no responden a la misma se benefician de los esteroides; el tratamiento consiste en 50 mg de hidrocortisona i.v. o i.m. cada 6 hrs. y dextrosa al 5%, con lo que se reporta una mejoría en la hemodinamia y una reducción en la necesidad de fármacos vasopresores.⁵⁷ También se ha recomendado el uso de 200 mg al día de hidrocortisona y 50 µg de fludrocortisona al día por 7 días, con lo cual se ha reportado incluso una disminución en la mortalidad por choque séptico.⁵⁸

Actualmente se cuenta con diversos métodos de apoyo sintomático y curativo para el paciente en estado crítico, sin embargo, el principal problema para su sobrevivencia sigue siendo el desarrollo de infecciones y la diseminación de estas hacia otros

focos, lo cual se hace evidente a través de la fiebre y en casos severos a través de la hipotermia, por lo cual es importante recalcar que se debe vigilar estrechamente el tiempo de permanencia de un dispositivo invasor, el resultado de los cultivos de los sitios sospechosos de infección y la susceptibilidad del germen aislado, considerar incluso la utilización de dosis bajas de esteroides en aquellos pacientes que se considere útil y la atención de las comorbilidades, así como el desarrollo de complicaciones del tipo del síndrome de dificultad respiratoria aguda que pueden mermar significativamente la recuperación del paciente durante su estancia en la UCI.

ESTA TERCERA COPIA
DE LA BIBLIOTECA

6. REFERENCIAS.

1. Weinstein RA: Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991; 91:179S-184S
2. Ponce de Leon-Rosales S, Molinar-Ramos F, Dominguez-Cherit G, Rangel-Frausto S, Vazquez-Ramos V, Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28: 1316-1321
3. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, et al. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:377-384;
4. Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis* 1997; 24:387-395;
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1):617-624
6. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968-974

7. Levin PD, Hersch M, Rudensky B, et al. Routine surveillance blood cultures: their place in the management of critically ill patients. *J Infect* 1997; 35:125-128
8. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis* 2002 Jun 15;34(12):1600-6
9. Morrison DC, Danner RL, Dinarello CA, et al: Bacterial endotoxins and pathogenesis of gram-negative infections: Current status and future direction. *J Endotoxin Res* 1994; 1:71-83
10. Ulevitch RJ, Tobias PS: Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 437-457
11. Pugin J, Heumann ID, Tomasz A, et al: CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity* 1994; 1:509-516; Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, et al: Lipoteichoic acid preparations of gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway. *Infect Immun* 1996; 64:1906-1912
12. Dziarski R, Jin Y-P, Gupta D: Differential activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK)1, ERK2, p38, and c-Jun NH2-terminal kinase mitogen-activated protein kinases by bacterial peptidoglycan. *J Infect Dis* 1996; 174:777-785
13. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, et al: A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24:381-384

14. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221-235
15. Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters: Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1-8
16. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21(Suppl 3):S226-S237
17. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-884
18. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110-116.
19. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528
- Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116-123.
20. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, et al. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108:1632-1639

21. Craig CP, Connelley S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration and mortality. *Am J Infect Control* 1984; 12:233-238
22. Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1997; 277:655-662
23. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-288
24. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547-553
25. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1995;108:203-207
26. Chastre J, Fagon JY, Borner-Lecso M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:231-240
27. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:743-748
28. Allaouchiche B, Jaumain H, Dumontet C, et al. Early diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is it possible to define a cutoff value of infected cells in BAL fluid? *Chest* 1996; 110:1558-1565

29. Speich R, Wust J, Hess T, et al. Prospective evaluation of a semiquantitative dip slide method compared with quantitative bacterial cultures of BAL fluid. *Chest* 1996; 109:1423-1429
30. Kollef MH, Eisenberg PR, Ohlendorf MF, et al. The accuracy of elevated concentrations of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid for the rapid diagnosis of gram-negative pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1020-1028
31. Timset JF, Misset B, Azoulay E, et al. Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1996; 110:172-179
32. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC, et al. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1997; 111:411-418
33. Torres A, el-Ebiary M, Fabregas N, et al. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51:378-384
34. el-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1552-1557
35. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1878-1888

36. Kirtland SH, Corely DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112:445-457
37. Corely DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists: analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112:458-465
38. Sterling TR, Ho EJ, Brehm WT, et al. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: impact on survival; a decision analysis. *Chest* 1996; 110:1025-1034
39. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685
- Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
40. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patients outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-420
41. Wearden PD, Chendrasekhar A, Timberlake GA. Comparison of nonbronchoscopic techniques with bronchoscopic brushing in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J Trauma* 1996; 41:703-707
42. Bello S, Tajada A, Chacon E, et al. "Blind" protected specimen brushing versus bronchoscopic techniques in the aetiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9:1494-1499

43. Papazian L, Thomas P, Garbe L, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1982-1991
44. Leal-Noval SR, Alfaro-Rodriguez E, Murillo-Cabeza F, et al. Diagnostic value of the blind brush in mechanically-ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 1992; 18:410-414
45. Rouby JJ, De Lassale EM, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1059-1066
46. Marik PE, Careau P. A comparison of mini-bronchoalveolar lavage and blind-protected specimen brush sampling in ventilated patients with suspected pneumonia. *J Crit Care* 1998; 13:67-72
47. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al: Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 154:617, 1996;
48. Fein A, Bernard G, Criner G, et al: Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, Deltibant (CP-0127). *JAMA* 277:482, 1997;
49. Geerdes H, Ziegler D, Lode H, et al: Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: Prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 15:991, 1992;
50. Sands K, Bates D, Lanken P, et al: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278:233, 1997;

51. Linden P, Pasculle A, Manez R, et al: Differences in outcomes for patients with bacteremia due to Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or Vancomycin-susceptible *E. faecium*. Clin Infect Dis 22:663, 1996;
52. Wenzel R: Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. Clin Infect Dis 20:1531, 1995;
53. Hilf M, Yu V, Sharp J, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 87:540, 1989.
54. Korvick J, Bryan C, Farber B, et al: Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. Antimicrob Agents Chemother 36:2639, 1992
55. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118:146–155.
56. Sun Q, Tu Z, Lobo S, Dimopoulos G, Nagy N, Rogiers P, De Backer D, Vincent JL. Optimal adrenergic support in septic shock due to peritonitis. Anesthesiology 98(4):888-96, 2003.
57. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 27: 723, 1999.
58. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862-71, 2002.