

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**“IMPACTO SOBRE EL RETARDO DEL INICIO DE LA TERAPIA
ANTIMICROBIANA EN EL PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO”**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

P R E S E N T A

DR. MARIO ANTONIO LOPEZ BARRETO

ASESOR DE TESIS: DR ALFONSO CHAVEZ MORALES

MEXICO, D.F. OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“IMPACTO SOBRE EL RETARDO DEL INICIO DE LA TERAPIA
ANTIMICROBIANA EN EL PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO”**

**DR. MARIO ANTONIO LOPEZ BARRETO
AUTOR**

**DR. ALFONSO CHAVEZ MORALES
ASESOR DE TESIS**

**DR. FRANCO GUEVARA SANTILLAN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**DR. JOSE ANTONIO GUZMAN LEGORRETA
JEFE DEL SERVICIO DE TERAPIA MEDICA INTENSIVA
UNIDAD 202
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

DEDICATORIA

A mis padres, Edelmira Barreto Heredia y Manuel López Ramos por el apoyo incondicional que me dieron a lo largo de mi trayectoria.

A mis hermanas, Isabel un gran ejemplo a seguir y que día a día me veo como reflejo de su propia vida.

A Sandra, con sentimientos y corazón de oro, porque siempre has estado conmigo en la distancia a pesar de todo.

A Jazmín, mi hermana menor y no por ello menos importante, por sus grandes virtudes, por su confianza, por su apoyo y dedicación.

A Edith, el motor principal de mi motivación a seguir adelante, mi tesoro más anhelado, mi hija, mi adoración, esperando que algún día entiendas que la distancia no nos separará jamás.

Gracias a todos ustedes, pues con nada puedo pagar el apoyo que me han brindado y como Dios, siempre están a mi lado y en mi corazón, y nunca se olvidan de mí.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México, por haberme abierto sus puertas y permitirme desarrollarme como profesional y principalmente como ser humano.

A mis profesores Dr. Guzmán, Dr. Franco, Dr. Chavarría, Dr. Horta, Dr. Chávez, Dr. Duarte, Dr. Santillán, Dr. Garduño, Dr. López Raya, por sus enseñanzas que dictarán en mí mi futuro profesional.

Al Dr. Antonio Hernández Bastidas, por depositar su confianza en mí y darme una oportunidad.

Al Dr. Julio Cruz, por brindarme un espacio y su amistad desinteresadamente.

A la Dra. Alejandra Servín, por tenderme la mano cuando más la necesite, por su apoyo y compañía de forma incondicional.

Al Dr. Luis Guel, mi compañero de residencia y amigo, por su apoyo incondicional.

A todos ellos y a aquellos que no menciono, pero no por esto menos importantes, ya que sin su ayuda nunca hubiera logrado la culminación de éste trabajo.

INDICE

INTRODUCCION	7
1. ANTECEDENTES	
<i>Definiciones.....</i>	9
<i>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....</i>	9
<i>Síndromes Sépticos (Estadíos de la Sepsis).....</i>	10
<i>Sepsis.....</i>	10
<i>Sepsis Grave.....</i>	10
<i>Sepsis de alto riesgo.....</i>	10
<i>Choque Séptico.....</i>	10
<i>Sistema SOFA.....</i>	12
<i>Epidemiología.....</i>	12
<i>Mortalidad en UCI.....</i>	15
<i>Consideraciones sobre la prescripción de antibióticos.....</i>	17
<i>Indicación del tratamiento basado en hallazgos clínicos.....</i>	17
<i>Obtención de muestras microbiológicas.....</i>	19
<i>Definir la etiología más probable causante de la infección.....</i>	20
<i>Elección de los antibióticos.....</i>	23
<i>Dosificación. Monitorización de la eficacia y efectos secundarios.....</i>	26
<i>Confirmación del tratamiento.....</i>	28
<i>Duración del tratamiento.....</i>	29
2. JUSTIFICACION.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
4. HIPOTESIS.....	32
5. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	32
6. METODO DE LA INVESTIGACION	
6.1 <i>Universo del estudio.....</i>	33
6.2 <i>Tamaño de la muestra.....</i>	33
6.3 <i>Criterios de selección</i>	
6.3.1 <i>Criterios de inclusión.....</i>	33
6.3.2 <i>Criterios de exclusión.....</i>	35
6.3.3 <i>Criterios de eliminación.....</i>	35
6.4 <i>Variables</i>	
6.4.1 <i>Variables independientes.....</i>	35
6.4.2 <i>Variables dependientes.....</i>	35
6.5 <i>Parámetros de medición.....</i>	36

7.	PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION	
	7.1 <i>Captura de la información</i>	36
	7.2 Formulario de la captura de datos.....	37
	7.3 <i>Concentración de datos</i>	37
	7.4 <i>Recursos</i>	
	7.4.1 Humanos.....	37
	7.4.2 Materiales.....	37
8.	VALIDACION DE DATOS	38
9.	PACIENTES Y METODOS	38
10.	RESULTADOS	39
	A. GRAFICAS	41
11.	DISCUSION	47
12.	CONCLUSION	49
13.	BIBLIOGRAFIA	51
14.	ANEXO 1	60

INTRODUCCION.

La evolución de los pacientes con infecciones graves se modificó radicalmente con la introducción de la penicilina. Transcurridos más de 60 años de ese hecho, disponemos en la actualidad de un arsenal terapéutico de eficacia demostrada, que incluye la resucitación precoz, técnicas de imagen que facilitan el drenaje de los focos sépticos y otros tratamientos recientemente incorporados como la proteína C activada, pero la utilización de antibióticos sigue siendo quizás el pilar fundamental en el manejo de la sepsis grave y el choque séptico.

Se sabe que la incidencia global de infecciones bacterianas hasta el día de hoy sigue ocasionando importantes problemas en todos los grupos de edad, lo cual causa una estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos. Inicialmente se proporciona manejo antimicrobiano de forma empírica, basándose en lo que reporta la literatura. Por lo que es importante que ante la sospecha clínica de sepsis y por datos hematológicos de la misma, el inicio del tratamiento sea en forma rápida para disminuir la mortalidad del paciente modificándose la terapéutica de acuerdo a la evolución del mismo o hasta que se cuente con el desarrollo del agente causal en sus cultivos.

El tratamiento antibiótico inicial inefectivo es uno de los factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes con sepsis severa y choque séptico. En cuanto a la rapidez con que se instaure el tratamiento antibiótico también se ha visto que tiene una influencia significativa en el pronóstico, pues la mortalidad se incrementa

si se administra el antibiótico dentro de las primeras 8 horas a la llegada al hospital que si se retrasaba la administración del mismo.

Este factor tiene relevancia en cuanto los esfuerzos deberían ir dirigidos a aplicar técnicas diagnósticas rápidas en los pacientes con Sepsis severa y choque séptico para detectar en una fase precoz de la enfermedad el microorganismo responsable, para instituir lo más rápidamente posible el tratamiento antibiótico específico.

1. ANTECEDENTES:

a) DEFINICIONES.

En 1991 se celebró una Conferencia de Consenso¹⁰, patrocinada por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, en la que se propusieron las definiciones de los síndromes sépticos aceptadas en la actualidad. En ella se introdujo el concepto novedoso de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS, SIRS), respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas. Mientras que el SRIS es la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso, la sepsis es la respuesta del organismo a la infección.

Definiciones y criterios de sepsis, modificados de la conferencia de consenso de 1991.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS, SIRS): presencia de dos o más de los siguientes:

- Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central).
- Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm).
- Taquipnea (más de 20 rpm, o paCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica.

- Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³, o más del 10% de bandas.

Síndromes sépticos (estadios de la sepsis):

Sepsis: SRIS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.

Sepsis grave: sepsis con disfunción de órganos asociada a la sepsis, hipotensión o hipoperfusión. El sistema SOFA incluye los siguientes órganos: respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico y neurológico.

Sepsis grave de alto riesgo: Sepsis con fallo de dos o más órganos, o con puntuación APACHE-II en las últimas 24 horas de más de 24 puntos.

Choque séptico: Hipotensión debida a la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), o disfunción de órganos. O necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial.

Los criterios propuestos de SRIS por la conferencia de consenso han ganado aceptación por su sencillez y han sido empleados y validados en multitud de ensayos clínicos desde entonces, pero no son excluyentes, existiendo otras muchas manifestaciones propias de la respuesta inflamatoria del organismo y por tanto indicativas de SRIS, como ha sido puesto de manifiesto en la conferencia de consenso celebrada 10 años después¹¹.

Un aspecto importante de las definiciones introducidas por la conferencia de consenso es el concepto de la sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad, por lo que los distintos síndromes sépticos se pueden considerar estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y choque séptico; cada uno tiene una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior.

Además de dichos estadios existen otros factores con influencia pronóstica, como el número de órganos fallados y las puntuaciones de gravedad (APACHE-II, SAPS-II, y otras). En el análisis de subgrupos del estudio PROWESS⁸ sobre tratamiento de la sepsis grave con proteína C activada, se encontró eficacia del tratamiento solo en los pacientes con fallo de dos o más órganos o con puntuación APACHE-II igual o superior a 25 puntos en las últimas 24 horas; ambos puntos de corte parecieron ser los mejores discriminadores de riesgo alto de morir. Ambos grupos de pacientes se han denominado sepsis grave de alto riesgo, aunque esta denominación tiene interés exclusivamente para la decisión de emplear o no dicho tratamiento.

Por último, también existe un espectro de gravedad en la disfunción/fallo de órganos, reservándose el término “fallo” para los niveles de más gravedad. De los distintos sistemas de valoración de la disfunción de órganos (LODS, MODS, SOFA), el que más amplia aceptación parece haber logrado en adultos es el sistema SOFA (“Sepsis-related Organ Failure Assessment”, o “Sequential Organ Failure Assessment”¹²). Se trata de un sistema sencillo, diseñado específicamente

para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo¹³. Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose “disfunción” cuando se asignan 1 o 2 puntos, y “fallo” del órgano cuando alcanza la puntuación de 3 ó 4. De los órganos cuya función evalúa el SOFA, el cardiovascular es el que mayor importancia pronóstica tiene¹⁴, lo que apoya la clasificación de la sepsis incluyendo el choque séptico como estadio independiente, y no solo como un órgano disfuncionante más.

SISTEMA SOFA DE VALORACIÓN DE DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS EN LA SEPSIS

	0	1	2	3	4
Respiratorio: pO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100
Renal: creatinina/diuresis	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500 ml / d	ó ≥ 5 ó < 200 ml / d
Hepático: bilirrubina	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	DA ≤ 5 DBT	ó DA > 5 N/A ≤ 0,1	ó DA > 15 ó N/A > 0,1
Hematológico: plaquetas	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6

pO₂/FiO₂ en mmHg; * las puntuaciones 3 y 4 se aplican solo si el enfermo recibe soporte ventilatorio; creatinina en mg/dl; bilirrubina en mg/dl; PAM = presión arterial media; fármacos vasoactivos administrados durante más de una hora, dosis en mcg/min; N/A = noradrenalina ó adrenalina; DBT = dobutamina (cualquier dosis); Glasgow = puntuación en la escala de Glasgow para el coma

b) EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia de SRIS es muy elevada, afectando a un tercio de todos los pacientes hospitalizados, a más de la mitad de los pacientes ingresados en UCI, y a más del 80% en UCI quirúrgicas y traumatológicas¹⁵. Aproximadamente, solo una tercera parte de los pacientes con SRIS tienen o desarrollan sepsis, y el riesgo de presentar infección documentada o sepsis aumenta con el número de criterios SRIS presentes.

Quizá el estudio más completo publicado hasta la fecha sobre el significado del SRIS y los estadios precoces de los síndromes sépticos es el de Rangel-Frausto y col., en 1995¹⁶; realizado en tres UCI y tres plantas de hospitalización normal de un hospital universitario, evaluaron la incidencia de SRIS, sepsis y choque séptico durante un periodo de 9 meses, encontrando que presentaban dos o más criterios de SRIS un tercio de los ingresados en planta, y hasta un 80% de los ingresados en UCI. Casi la mitad de los pacientes con SRIS presentaron algún síndrome séptico, que se distribuyó de la siguiente forma: 26% sepsis, 18% sepsis grave, y 4% choque séptico. La mortalidad aumentó con cada estadio: SRIS 7%, sepsis 16%, sepsis grave 20%, choque séptico 46%. Respecto a los síndromes sépticos, menos del 50% tuvieron documentación microbiológica, aunque la proporción aumentó del 42% con sepsis al 57% con choque séptico. El estudio también sirvió para documentar la progresión entre los estadios de la sepsis: el riesgo de desarrollar sepsis fue mayor cuantos más criterios SRIS se encontraban presentes (32%, 36% y 45% con 2, 3 y 4 criterios SRIS, respectivamente); el 64% de los pacientes con sepsis desarrollaron sepsis grave, una mediana de solo un día después de la sepsis, y el 23% de los pacientes con sepsis grave desarrollaron

choque séptico. El número de criterios SRIS influyó en la aparición de disfunción de órganos, y el 27% de los pacientes con cuatro criterios SRIS desarrollaron choque.

Éste y otros estudios confirman la hipótesis de una progresión jerárquica de los pacientes con sepsis a través de los estadios propuestos en la conferencia de consenso, de manera que el paso al siguiente estadio supone una progresión en la disfunción de órganos y un aumento en la frecuencia de documentación microbiológica de infección y en la mortalidad. Los mismos autores estudiaron la dinámica de la progresión en la sepsis¹⁷ siguiendo un modelo de Markov, observando que más de la mitad de los enfermos en un estadio dado han permanecido al menos un día en el estadio previo, lo que es una oportunidad para asignar los recursos asistenciales adecuados de manera precoz e instaurar medidas terapéuticas efectivas.

La evaluación más reciente del SRIS se ha llevado a cabo en el estudio SOAP ("Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients"), que se desarrolló en el año 2002 en 198 UCI de Europa e incluyó 3147 pacientes adultos, de los cuales el 87% tenían al menos dos criterios de SRIS al ingreso. Con el aumento del número de criterios SRIS aumentaron la puntuación de gravedad SAPS II, la estancia en UCI y la mortalidad en UCI y en el hospital. Aunque el estudio confirma que la presencia de SRIS es un signo sensible pero inespecífico de infección, los pacientes con infección tienen más puntos SRIS que los pacientes sin infección, y entre los pacientes sin infección, un mayor número de criterios SRIS predice la evolución a

sepsis, sepsis grave y choque séptico; sin embargo, entre pacientes con infección el número de criterios SRIS no predice la progresión de la sepsis.

MORTALIDAD EN UCI Y N° DE CRITERIOS SRIS AL INGRESO

Nº de criterios SRIS	Frecuencia (%)	Mortalidad (%)
0	3,8	4,2
1	9,6	8,6
2	25,8	11
3	36,8	21,8
4	18,1	27,9

La diferencia en mortalidad es significativa entre 2 y 3 y entre 3 y 4 criterios SRIS

La mortalidad de los pacientes con sepsis es elevada, especialmente cuando se ha desarrollado fallo de órganos. En la última década, desde que el primer trabajo multicéntrico del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias, señalara el impacto del tratamiento antibiótico en los pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), varios estudios han demostrado que en episodios de sepsis cuando se administra un tratamiento antibiótico adecuado, la mortalidad se reduce significativamente¹⁹⁻²⁴, y que esa disminución es más importante en los episodios más graves^{24,25}. Por ejemplo, en otro estudio del GTEI de bacteriemia comunitaria realizado en 2 periodos²⁴, la mortalidad de los pacientes con choque séptico y tratamiento antibiótico inadecuado alcanzaba el 86%. De las tres variables independientemente asociadas a mortalidad: APACHE II > 15 al ingreso, choque séptico y retraso en el tratamiento adecuado, sólo este último es modificable.

Sin embargo, lograr que el tratamiento antibiótico sea adecuado puede presentar ciertas dificultades. Entre las condiciones que se requieren para ello, están tener conocimiento de la epidemiología de las infecciones, los factores que modifican la etiología o los patrones de sensibilidad de los agentes causales, pero quizás la más importante y cada vez más difícil de cumplir, sobre todo en las infecciones adquiridas en el hospital, es disponer de antibióticos activos frente a los microorganismos causantes de la infección.

Aunque no es el único factor responsable, la estrecha relación entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencias es un hecho que ha desatado la alarma en los organismos responsables de la salud en el ámbito mundial y ha generado numerosos debates y recomendaciones respecto a la prescripción de antibióticos²⁶⁻³¹. La importancia que tiene proporcionar una cobertura amplia que asegure la inclusión de la etiología responsable de la infección en un individuo, se ve enfrentada al impacto que genera en la ecología de la unidad, e incluso del propio paciente, y que puede determinar dificultades terapéuticas en posteriores episodios infecciosos^{32,33}.

Conseguir la máxima eficacia antimicrobiana, minimizando el desarrollo de resistencias, con el menor número de efectos adversos y con un coste razonable, es el objetivo a perseguir. En esta línea, además de disponer de protocolos específicamente pensados para los pacientes críticos, la educación de los médicos responsables de la prescripción es fundamental para

optimizar resultados. No solo se debe proporcionar una pauta antibiótica con actividad demostrada *in vitro* frente a las especies identificadas, es igualmente importante la administración precoz, a las dosis adecuadas y teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinámica, factores que lo convierten en verdaderamente adecuado.

c) CONSIDERACIONES SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS.

Ante un cuadro de sepsis deben plantearse diversas cuestiones relacionadas con la indicación de antibióticos. Las más relevantes serían las siguientes:

1. Indicación del tratamiento basada en hallazgos clínicos.
2. Obtención de muestras microbiológicas.
3. Definir la etiología más probable causante de la infección.
4. Elección de los antibióticos.
5. Dosificación. Monitorización de la eficacia y efectos secundarios.
6. Confirmación del tratamiento.
7. Duración del tratamiento.

d) INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO BASADO EN HALLAZGOS CLÍNICOS.

En los pacientes críticos algunos procesos no infecciosos pueden remedar la sepsis; entre ellos destacan los traumatismos graves o la pancreatitis. La rápida identificación de los pacientes sépticos y la aproximación diagnóstica del foco responsable son puntos cruciales para iniciar precoz y adecuadamente la terapéutica. Recientemente se han publicado datos de cómo mejora la

supervivencia de los pacientes críticos a los que se les proporciona una resucitación precoz basada en criterios hemodinámicos³⁴. Disponemos de diversos estudios que también han demostrado que el retraso en la administración de antibióticos se acompaña de peor evolución²⁰, por lo que la prescripción del tratamiento no puede esperar a su confirmación microbiológica y debe basarse en el diagnóstico clínico. En un estudio del grupo de Kollef³⁵, el retraso en el inicio de tratamiento adecuado de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) de $28,6 \pm 5,8$ frente a $12,5 \pm 4,2$ horas, fue el factor independiente de mortalidad hospitalaria con mayor impacto.

Un estudio observacional del GTEI³⁶ que tenía como objetivo principal identificar factores de riesgo de NAV, pero en el que además se analizaron aspectos terapéuticos, mostró que en el 54,2% de los 403 episodios de NAV se iniciaban los antibióticos durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, pero en un 20% no se administraban hasta transcurridas 48 horas. El retraso era superior en los pacientes con neumonías aparecidas a partir del 7º día de ventilación mecánica, probablemente porque el diagnóstico plantea más dificultades en las NAV tardías. La mortalidad global fue menor (aunque no de manera significativa) cuando el tratamiento fue más precoz, pero sí fue significativa cuando se analizó la mortalidad relacionada con la NAV (18,1% con retrasos inferiores a 24 horas, frente a 31,8% con retrasos superiores a 24 horas; $p < 0,001$). También se produjo recidiva de la NAV con mayor frecuencia cuanto más tardío fue el tratamiento (3% con retrasos inferiores a 24 horas; 22% con retrasos entre 24 y 48 horas, y 27,9% con retrasos superiores a 48 horas; $p < 0,001$).

Es importante remarcar que el objetivo es iniciar el tratamiento no en las primeras 24 horas, sino con la mayor rapidez posible tras la sospecha clínica, procurando evitar que procedimientos diagnósticos u otras causas, retrasen notablemente ese inicio de los antimicrobianos.

e) OBTENCIÓN DE MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS.

La prescripción de antibióticos sin obtener muestras de los tejidos infectados y/o de sangre, no es justificable nunca, ni siquiera en situaciones de sepsis grave o choque séptico. Las muestras deben ser las que ofrezcan mayor seguridad (sangre, secreciones pulmonares bajas, pus de cavidades o abscesos, orina, exudados de heridas, líquido cefalorraquídeo u otras) utilizando, en los casos necesarios, métodos invasivos como fibrobroncoscopia, punción de cavidades, dirigidas o no por técnicas de imagen o mediante técnicas quirúrgicas. Estos procedimientos pueden requerir la colaboración de otros especialistas; cuando no sea posible su obtención, se deben sustituir por muestras de menor sensibilidad y especificidad diagnósticas, como aspiración traqueal simple, exudado abdominal procedente de drenajes, fístulas o heridas externas, o exudado orofaríngeo, nasal y/o rectal. La utilización de técnicas invasivas “ciegas” (cepillado bronquial, lavado bronco-alveolar) ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico de las infecciones respiratorias.

Se ha señalado la necesidad de minimizar los retrasos del inicio de tratamiento secundarios a la toma de muestras. Un ejemplo claro es la meningitis aguda, en que la práctica de una tomografía axial computerizada previa a la punción lumbar puede dilatar durante horas el inicio de los antibióticos. Tras la extracción de sangre para hemocultivos, la administración de la primera dosis de antibióticos no modificará el cultivo del LCR si se obtiene 1-2 horas después, y sin embargo mejorará el pronóstico del paciente.

Si el paciente está recibiendo antibióticos en el momento de detectarse una nueva infección o/y en los casos de mala evolución clínica, deben tomarse nuevas muestras con la máxima rapidez, sin esperar a que disminuya la acción de los antibióticos circulantes ya que es muy posible que los patógenos responsables de la infección sean resistentes a los antibióticos que se están administrando. En las situaciones clínicas de sepsis (y no exclusivamente ante la presencia de fiebre), no está justificada la retirada de los antibióticos manteniendo al paciente sin tratamiento (periodo ventana) antes de la obtención de nuevas muestras.

El aislamiento de agentes patógenos permite la identificación del agente etiológico de la infección y, en algunas situaciones clínicas (bacteriemia, neumonía), es un criterio que permite confirmar la infección (diagnóstico de certeza). Previamente, el resultado de las pruebas urgentes como tinciones o detecciones de antígenos contribuirá al diagnóstico inicial y a la elección del tratamiento empírico.

f) DEFINIR LA ETIOLOGÍA MÁS PROBABLE CAUSANTE DE LA INFECCIÓN.

Los factores que deben valorarse para definir la etiología de la sepsis incluyen el foco, lugar de adquisición de la infección, características del paciente y de la terapéutica previa que haya podido recibir. Tener claro el foco de la sepsis es uno de los puntos más importantes para delimitar qué microorganismos están implicados en la infección, ya que varían considerablemente según las distintas localizaciones. Si el origen es comunitario, el riesgo de resistencias es inferior que cuando la sepsis es nosocomial^{37, 38}, a pesar de que en la actualidad ya no es excepcional que se aislen en la comunidad bacterias consideradas hospitalarias como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Si el paciente proviene de residencias geriátricas o centros de larga estancia, el riesgo de infección por multirresistentes se incrementa, así como si ha estado ingresado en el hospital en los últimos meses. En las sepsis de origen nosocomial hay que diferenciar si ha sido adquirida en la UCI o en hospitalización, y tener en cuenta la ecología propia de cada área, que suele presentar variaciones importantes, sobre todo en las diferentes unidades de cuidados críticos según su localización geográfica³⁹, según los diferentes hospitales e incluso en un mismo centro⁴⁰. El tipo de paciente y las características físicas y funcionales de las unidades condicionan que varíen no solo las bacterias predominantes en cada UCI, sino también la sensibilidad de las mismas.

En las infecciones nosocomiales el tiempo de estancia previo a la infección es crítico, por el riesgo de colonización por bacterias hospitalarias, que se incrementa cuando los pacientes han recibido antibióticos. Respecto al paciente, la etiología se verá modificada por la edad, la patología de base (los traumatismos o las

enfermedades neurológicas incrementarán las neumonías por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina o la broncoaspiración), la presencia de comorbilidades (en pacientes neumopatas crónicos mayor riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, o *Aspergillus* spp.; En hepatopatas *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.), la inmunodepresión (posibles infecciones oportunistas o etiología polimicrobiana). Finalmente, la gravedad de la infección puede asociarse a patógenos inhabituales o resistentes.

En un estudio de seguimiento prospectivo de 2000 pacientes ingresados en UCI⁴¹, 655 presentaron infecciones comunitarias y/o nosocomiales; de ellos, 169 (25,8%) recibieron tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Entre los factores independientes de error terapéutico se encontraron: haber recibido tratamiento antibiótico previo, que la infección fuera bacteriémica, APACHE elevado y menor edad. Los agentes etiológicos que con mayor frecuencia quedaban sin cubrir fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida* spp. En un estudio español de NAV previamente mencionado, los episodios que recibieron tratamiento inadecuado también correspondían en su mayoría a neumonías causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, además de *Acinetobacter baumannii*. En general, la mayoría de los pacientes de este estudio habían recibido un tratamiento empírico con antibióticos que teóricamente cubrían el espectro de estos agentes, pero éstos eran resistentes. De hecho, la sensibilidad era menor en infecciones nosocomiales adquiridas tardíamente respecto a las infecciones más precoces, de acuerdo a datos obtenidos del

estudio ENVIN³³; al analizar 330 NAV, comparando las adquiridas antes o después de transcurridos 7 días de ingreso en el hospital, encontramos que no solo eran más frecuentes las NAV debidas a *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo tardío, sino que la sensibilidad a los antibióticos antipseudomónicos se reducía en todos los casos y alcanzaba significación para ciprofloxacino, ceftazidima o piperacilina-tazobactan. En estos episodios tardíos, el número de antibióticos previos era significativamente mayor (1,15 antibióticos por paciente frente a 2,9), y también de mayor espectro. Se ha informado que las sepsis nosocomiales de origen respiratorio causadas por bacilos gram negativos muestran un patrón de mayor resistencia comparadas con el foco abdominal, urinario o otros^{24, 25}.

g) ELECCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS.

En una infección con repercusión sistémica importante es crucial escoger los antibióticos que aseguren mayor eficacia. Entre los diferentes antibióticos que cumplen con la condición de ser activos frente a los patógenos predominantes en un foco determinado, se debe elegir aquellos que son bactericidas, que se distribuyen con rapidez por los tejidos infectados (amplio volumen de distribución), que se asocian con menos complicaciones secundarias, que son más fáciles de administrar, que no precisan de la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y que son más económicos.

Para obtener la mayor adecuación del tratamiento empírico es recomendable utilizar protocolos de antibióticos (escritos) propios, consensuados con el resto del

hospital, pero que consideren las especiales características de los pacientes críticos. En las unidades que no poseen protocolos, suelen darse mayores niveles de resistencia en las bacterias que predominan en su nicho ecológico; en el estudio de infecciones adquiridas en UCI producidas por *Acinetobacter baumannii* realizado en 1996 a partir del estudio ENVIN, analizando características físicas y funcionales de las unidades, la falta de protocolos escritos fue uno de los factores asociados a las tasas más elevadas de infección por esta bacteria.

Los protocolos deben tener en cuenta la ecología de cada unidad. Cuando se aconseja la elección de pautas antibióticas de amplia cobertura en el tratamiento empírico de la sepsis, no significa que deban cubrirse todos los microorganismos posibles, sino los probables en cada caso. No debe administrarse cobertura por ejemplo para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, enterococo resistente a glicopéptidos o *Acinetobacter baumannii* si no forman parte de la flora habitual de nuestro medio y el paciente no tiene factores de riesgo para ellos. Las pautas deben ser revisadas periódicamente para ajustar las variaciones que se producen a lo largo del tiempo tanto en la comunidad como en el hospital. En las unidades especialmente, coincidiendo con brotes epidémicos los cambios pueden ser bruscos y se requiere una respuesta inmediata de ajuste a la nueva situación.

En pacientes con antibióticos previos se escogerán pautas que amplíen el espectro y que actúen sobre patógenos seleccionados o que han desarrollado resistencia, siendo recomendable el cambio de familia antibiótica.

La utilización de monoterapia o terapia combinada es un punto en discusión. Tal como se ha señalado en capítulos previos, la terapia combinada en teoría, además de ampliar el espectro en especial con patógenos posiblemente resistentes, reduciría el desarrollo de resistencias y mejoraría la evolución de la infección en las asociaciones con sinergismo; las desventajas serían el riesgo de más efectos adversos, interacciones y un incremento del costo. Sin embargo, hay resultados contradictorios que no permiten apoyar sin discusión la combinación antibiótica, probablemente porque incluyen poblaciones heterogéneas, con distintos tipos de infecciones y variabilidad en los criterios diagnósticos. Por ejemplo, tal como muestra un reciente metaanálisis⁴⁴, la asociación de betalactámico y aminoglucósido en el tratamiento de la sepsis no presentaba mayor eficacia terapéutica incluso en las infecciones por bacilos gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, y sí más efectos adversos. En el estudio español de NAV, la monoterapia tenía peores resultados que la terapia combinada³⁶. Por el contrario, en un estudio multicéntrico que analiza el impacto de la biterapia frente a la monoterapia en la neumonía neumocócica bacteriémica⁴⁵, en el que aunque globalmente no hubo diferencia en la mortalidad a los 14 días, cuando se estudiaron únicamente los 94 pacientes considerados críticos, la mortalidad se redujo del 55,5% al 23,4% ($p = 0,00015$). La tendencia más aceptada es utilizar combinación en pacientes inmunodeficientes, cuando el inóculo bacteriano es importante, en el tratamiento de bacterias con sensibilidad disminuida y en infecciones con localizaciones de difícil acceso para los antibióticos, como endocarditis u osteomielitis.

El tratamiento de las infecciones en UCI es como corresponde, mayoritariamente empírico (excluidas las profilaxis, el 75,5% de los antibióticos, utilizados en el estudio ENVIN del año 2003, fueron empíricos), lo que con frecuencia genera la mayor utilización de una única clase de antibióticos. Muchos autores han sugerido que la rotación antibiótica puede contribuir a disminuir o retardar el desarrollo de resistencias. Se dispone de varios estudios que apoyan esta estrategia que consiste en utilizar en el tratamiento empírico dos o más clases de antibióticos que se alternan durante periodos que suelen abarcar varios meses⁴⁶⁻⁴⁸. No obstante, los modelos matemáticos cuestionan la utilidad de la terapia rotacional⁴⁹, y en general los trabajos publicados usan controles históricos, incluyen simultáneamente otras medidas de control de la infección, lo que dificulta la valoración del efecto de la rotación, por lo que antes de recomendar tal estrategia en el tratamiento empírico deberemos esperar el resultado de estudios bien diseñados.

h) DOSIFICACIÓN. MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Los antibióticos elegidos deben iniciarse a las dosis máximas recomendadas para cada infección (que se asocian con concentraciones plasmáticas óptimas), y continuarse con dosis adaptadas a la función renal y/o función hepática del paciente. En todos los casos se debe emplear la vía endovenosa, para asegurar, lo antes posible, una elevada concentración plasmática y tisular.

La utilización de dosis bajas o subclínicas se ha relacionado no solo con fracaso terapéutico, sino también con selección de flora multirresistente. Para antibióticos tiempo-dependientes, principalmente β -lactámicos, y en menor grado glucopéptidos, el intervalo de tiempo en el que las concentraciones plasmáticas superan la Concentración Inhibitoria Mínima (según modelos animales al menos el 50% del tiempo entre dosis) asegura el máximo grado de erradicación bacteriana, por lo que se recomienda la utilización de intervalos de administración cortos e incluso la perfusión continua.

Si se utilizan antibióticos concentración-dependientes como aminoglucósidos o quinolonas, la mejor respuesta se obtiene cuando la concentración es al menos 10 veces superior a la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) del patógeno responsable en el lugar de la infección. Otro indicador farmacodinámico propuesto para estos antibióticos como predictor de una buena eficacia terapéutica, es el Cociente del Área Bajo la Curva (AUC) y la CIM (ratio AUC/CIM).

Una dificultad que tenemos para aplicar la terapéutica es que las dosis usadas en los pacientes críticos se basan en datos farmacocinéticos obtenidos, bien de individuos sanos, bien de pacientes menos graves. La disponibilidad de los antibióticos en los pacientes graves depende de variaciones en la permeabilidad vascular, volumen intravascular, composición y distribución de las proteínas plasmáticas, de la disfunción de órganos y de la politerapia⁵⁰. Cuando se han monitorizado los niveles plasmáticos en pacientes ingresados en UCI se comprueba que en muchas ocasiones los niveles no son los esperados. Se sabe

que para vancomicina existe una amplia variabilidad tanto en el aclaramiento como en la distribución del fármaco, y es bien conocido el estrecho margen terapéutico de los aminoglucósidos. Pero también los betalactámicos administrados a dosis estándar muestran una variabilidad importante en las concentraciones plasmáticas, que por otra parte con frecuencia son inferiores a las requeridas. Por todo ello y para optimizar los resultados, debería trabajarse para que en las infecciones graves se pudieran monitorizar de forma rutinaria los niveles de antibióticos.

Además de controlar la respuesta a la infección debe vigilarse la posible aparición de efectos adversos, generalmente también en relación con concentraciones elevadas o duraciones excesivas. La posibilidad de efectos secundarios se incrementa en los pacientes con disfunción de órganos que interfieren el metabolismo y eliminación de los antibióticos. Entre los efectos adversos a controlar se incluye la selección de patógenos resistentes que pueden causar un nuevo episodio de infección en el mismo paciente o transmitirse a los otros ingresados.

i) CONFIRMACIÓN DEL TRATAMIENTO.

Tan importante como el inicio precoz de tratamiento antibiótico en la sepsis es confirmar que éste es necesario y adecuado. Si los pacientes no tienen realmente una infección, la administración de antibióticos no solo no es beneficiosa, sino que puede empeorar su evolución, como apunta el estudio de Singh y col. en pacientes críticos con infiltrados pulmonares en los que se

comparan 3 días de tratamiento con quinolonas y un tratamiento estándar de duración entre 10 y 21 días⁵². En estos pacientes de baja gravedad, en los que tanto la clínica como los resultados de los cultivos practicados llevan a reconsiderar la posibilidad de la infección, se debe suspender el tratamiento.

En pacientes con sepsis pero en los que tras instaurar tratamiento la evolución es correcta y los resultados de microbiología identifican la etiología, se mantendrá el tratamiento inicial hasta que lleguen los datos de sensibilidad, momento en que debe reajustarse el tratamiento, prescribiendo los agentes de espectro más reducido.

Si los pacientes presentan nuevos signos de infección o empeoran, debe repetirse la toma de muestras para cultivo y aumentar el escalón terapéutico. En caso de que la etiología y el antibiograma indiquen que el tratamiento es adecuado pero la evolución es desfavorable (siempre que se haya drenado el foco de sepsis, si estaba indicado), se impone la revisión de la pauta antibiótica, comprobando que la dosificación y los intervalos son correctos, que no existen interacciones medicamentosas que disminuyan la eficacia, así como que se trata de antibióticos que alcanzan sin problemas el lugar de la infección.

j) DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

La duración es frecuentemente empírica, debida a la falta de datos fiables de curación en los pacientes críticos. Está condicionada por el tipo de infección y la evolución del paciente y menos por los controles microbiológicos. En principio,

la duración debe ser la suficiente para que desaparezcan los signos y síntomas clínicos más importantes de la infección y retirarse a las 48-72 horas de su control. En la NAV, la resolución de los síntomas se produce durante los 6 primeros días de tratamiento, mientras que la colonización endotraqueal por bacilos gram negativos persiste independientemente de la sensibilidad a los antibióticos⁵³.

Existen diversas recomendaciones de expertos y sociedades científicas sobre la duración del tratamiento antibiótico que varían en función de la localización y del agente etiológico. Sin embargo, los estudios en que se han basado dichas recomendaciones son escasos y de nuevo, aún son menos los realizados en pacientes críticos. Una mayor duración tiene como principal inconveniente la posible selección de bacterias resistentes, tanto por facilitar la presencia de cepas resistentes de forma natural como por la selección de bacterias resistentes mediante mutación cromosómica en una población previamente sensible. Aumentan también los riesgos de efectos adversos y los costos. El mayor riesgo de un tratamiento corto es el fallo terapéutico o la recaída, es decir la reaparición de los signos de infección con aislamiento del mismo patógeno, con resistencia adquirida o no. En un ensayo francés del tratamiento de la NAV⁵⁴ comparando 8 y 15 días de tratamiento, en 401 pacientes con NAV microbiológicamente documentada, no mostró diferencias en la mortalidad (18,8 y 17,2%), ni en la recurrencia de la infección (28,9 y 26%), y sí mayor número de días sin antibióticos en la pauta corta. Al analizar el pronóstico según microorganismos, los bacilos gram negativos no fermentadores como la *Pseudomonas aeruginosa*

tuvieron mayor tasa de recurrencia (40,6% frente a 25,4%) en los tratamientos de 8 días.

Estudios como éste en otros focos infecciosos, nos ayudarán a delimitar la duración óptima en pacientes críticos con sepsis, y probablemente permitirán acortar la duración de las pautas utilizadas hasta ahora, lo que redundará en una reducción de efectos adversos y costos y sobre todo, en menor impacto sobre las resistencias.

2. JUSTIFICACION.

La Terapia Médica Intensiva, pabellón 202 del Hospital General de México recibe alrededor de 600 pacientes por año, de los cuales aproximadamente el 60% son pacientes con Sepsis Severa y Choque séptico de diversas etiología, con las complicaciones propias de éstas entidades.

El objetivo de las unidades de cuidados intensivos es modificar la mortalidad ocasionada por la aparición de insuficiencias agudas de uno o más sistemas orgánicos, sin embargo el inicio de la terapia antimicrobiana empírica de forma temprana modifica la evolución en el paciente séptico, mientras se obtienen los resultados de los cultivos para hacer el ajuste o cambio por el antimicrobiano específico para cada paciente.

El tratamiento antibiótico inicial inefectivo es uno de los factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes con sepsis severa y choque séptico. En cuanto a la rapidez con que se instaure el tratamiento antibiótico también se ha visto que tiene una influencia significativa en el pronóstico, pues la mortalidad se incrementa si se administra el antibiótico dentro de las primeras 8 horas a la llegada al hospital que si se retrasaba la administración del mismo.

Es importante remarcar que el objetivo es iniciar el tratamiento no en las primeras 24 horas, sino con la mayor rapidez posible tras la sospecha clínica, procurando evitar que procedimientos diagnósticos u otras causas, retrasen notablemente ese inicio de los antimicrobianos.

3. OBJETIVOS.

Específico:

Conocer el impacto sobre la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos de etiología infecciosa respiratoria y abdominal que ameritaron intervención quirúrgica, que ingresan a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de México O.D. sobre la demora de la primera dosis de antimicrobiano, con el objeto de dirigir y mejorar los tiempos de administración, desde el ingreso del paciente a la unidad, la toma de cultivos y el inicio de antimicrobianos de forma sistematizada y empírica de acuerdo a guías establecidas.

4. HIPOTESIS.

El retraso en la administración de la primera dosis de antimicrobianos de más de 24 horas en los pacientes con Neumonía asociada al ventilador y con Sepsis abdominal de resolución quirúrgica y que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos, incrementa la mortalidad.

El inicio en la administración de la primera dosis de antimicrobianos dentro de las primeras 24 horas en los pacientes con Neumonía asociada al ventilador y con Sepsis abdominal de resolución quirúrgica y que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos disminuye la mortalidad.

5. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

6. METODO DE LA INVESTIGACION.

6.1- Universo de estudio.

6.1a- Unidad de investigación:

Pacientes que cumplan los criterios para choque séptico secundario a Neumonía asociada al ventilador (de acuerdo a criterios internacionales) y con Choque séptico de etiología abdominal que ameritaron intervención quirúrgica, ingresados en la unidad de Terapia Médica Intensiva de Enero del 2006 a Septiembre del 2006 y que cumpla con los criterios de inclusión para el estudio.

6.1b- Unidad de selección:

Hospital General de México O.D.

Servicio de Terapia Médica Intensiva Unidad 202

6.2- Tamaño de la muestra:

Un total de 215 pacientes.

6.3- Criterios de selección:

6.3.1.- Criterios de inclusión:

1.- Paciente ingresado en la unidad de Terapia Médica Intensiva, Hospital General de México O.D., durante Enero del 2006 a septiembre del 2006.

2.- Ambos sexos.

3.- Adolescente, adulto o anciano.

4.- Diagnóstico de Choque Séptico según los criterios clínicos de la conferencia del consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 2003.

A. La presencia de una respuesta inflamatoria sistémica definida por dos o más de los siguientes datos clínicos: una temperatura corporal mayor a 38°C o menor de 35°; una frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos/min; una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones/min, una pCO₂ menor a 32 mmHg o la necesidad de ventilación mecánica, y una cifra de leucocitos mayor de 12,000 o menor de 4,000/μl, o más del 10% de formas inmaduras.

B. La evidencia de un foco de infección documentado o un hemocultivo positivo (o por lo menos sospecha fuerte de infección).

C. La presencia de hipotensión arterial, definida por una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una reducción superior a 40 mmHg respecto a la basal, a pesar de un adecuado aporte de líquidos, o la necesidad de utilizar fármacos vasopresores o inotrópicos.

D. Signos de disfunción orgánica o de hipoperfusión, que pueden incluir, pero que no son los únicos, oliguria, acidosis láctica o una alteración aguda del estado mental.

5. Diagnóstico de Neumonía asociada al ventilador de acuerdo al Clinical Pulmonary Infection Score, (CPIS). Clínicamente, el diagnóstico de NAV se hace en aquellos enfermos intubados y en ventilación mecánica que tienen dos o más de los siguientes criterios: A) Nuevo infiltrado pulmonar y/o infiltrados pulmonares que se localicen en el mismo segmento pulmonar por más de 72 horas, mediante seguimiento radiográfico o tomográfico. B) Además 2 o más de los siguientes: 1.

Fiebre por arriba de 38oC. 2. Leucocitosis arriba de 10,000 mm³. 3. Secreción respiratoria purulenta. 4. Taquipnea y/o taquicardia. 5. Deterioro en el intercambio de gases. 6. Algunos autores agregan los siguientes criterios: (a) Cultivo del líquido pleural positivo para el mismo microorganismo obtenido de la secreción bronquial. (b) Evidencia histológica de neumonía.

6. Y/O pacientes con diagnóstico de foco infeccioso a nivel abdominal que ameritaron tratamiento quirúrgico.

6.3.2.- Criterios de exclusión:

Pacientes que no ameritaron terapia antimicrobiana, otras patologías no infecciosas, patologías infecciosas sin criterios de inclusión.

6.3.3.- Criterios de eliminación:

Expedientes que no cuentan con información completa y fidedigna.

6.4.- Variables:

6.4.1.- Variables independientes.

1. Sexo del paciente.
2. Edad del paciente.
3. Diagnóstico de choque séptico.
4. Diagnóstico de Neumonía asociada al ventilador o Sepsis Abdominal con abordaje quirúrgico.

6.4.2. Variables dependientes:

1. Signos vitales: Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media, temperatura.
2. Niveles de leucocitos, plaquetas.
3. Niveles de creatinina.
4. Tiempo de hospitalización.
5. Horas de inicio de la terapia antimicrobiana.
6. Ventilación Mecánica.
6. Mortalidad.

6.5.- Parámetros de medición:

1. Sexo: femenino o masculino.
2. Edad (años cumplidos).
3. APACHE II.
4. SOFA.
5. Diagnóstico.
6. Signos vitales (Presión arterial, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura).
7. Parámetros de biometría hemática: leucocitos y plaquetas. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.
8. Parámetros de química sanguínea: creatinina. De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades.
9. Días Hospitalizados.
10. Ventilación mecánica.
11. Motivo del Egreso: (defunción, mejoría).

7. PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION.

7.1.- Captura de la información:

Indirecto.- A través de la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes en estudio.

7.2.- Formulario de captura de datos:

Ver anexo 1.

7.3.- Concentración de datos:

Una vez captada la información se seguirán los siguientes datos en su concentración:

Revisión: corroborar si se ingresaron todos los formularios, si está completa la información y si los datos son congruentes con las variables.

Computo: el mismo formulario sirve para cómputo.

Presentación: los datos obtenidos en el estudio serán presentados en forma escrita, tabular y graficada.

7.4.- Recursos:

7.4.1. Recursos humanos:

Investigador: Dr. Mario Antonio López Barreto.

Asesor: Dr. Alfonso Chávez Morales.

7.4.2.- Recursos materiales:

Material administrativo (expedientes clínicos) para cumplir con los objetivos y los relacionados con el método, programación y conducción de la investigación.

8. VALIDACION DE DATOS.

El análisis de datos se llevará a cabo a través de gráficas de barras combinadas y estadística descriptiva (Media, mediana, proporciones, porcentajes, rango, *t* student y χ^2).

9. PACIENTES Y METODOS.

Se estudiaron un total de 215, mismos que fueron ingresados en la unidad de cuidados intensivos unidad 202 del Hospital General de México O.D. entre los meses de enero y septiembre del 2006 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se eliminaron 160 pacientes por no cumplir con criterios de inclusión para el estudio.

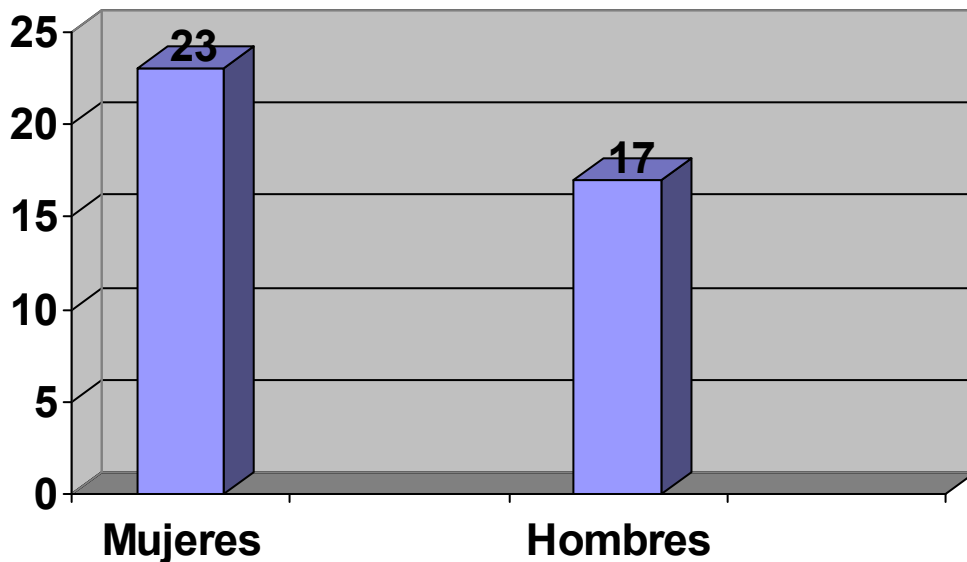
Del universo de pacientes se seleccionaron solamente los que cumplían con los criterios de inclusión. El diagnóstico de choque séptico se hizo según los criterios clínicos de la conferencia del consenso del American Colleague of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine 2003 y el de Neumonía asociada a ventilador según la Clinical Pulmonary Infection Score, (CPIS).

Fueron un total de 55 pacientes seleccionados que reunieron los criterios de selección, 14 pacientes con choque séptico secundario a Neumonía asociada al ventilador (**grupo A**) y un total de 41 pacientes con sepsis abdominal con resolución quirúrgica (**grupo B**). De estos dos grupos se determinará mediante análisis de datos y análisis estadísticos el impacto de la mortalidad por separado y entre ambos grupos, que tuvo administración de la primera dosis de antimicrobiano en las primeras 24 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

10. RESULTADOS.

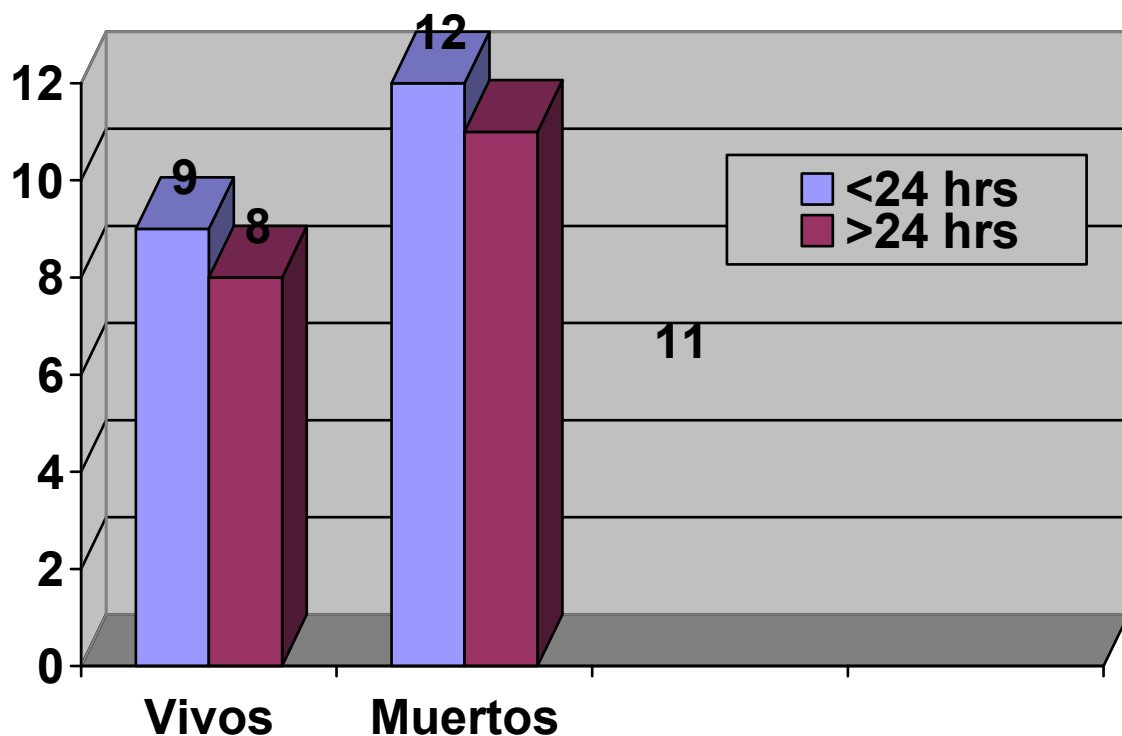
Se realizó análisis estadístico X^2 como variable no paramétrica y comprobado con *T student* para indicar si el inicio del antibiótico antes de las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos en los dos grupos de pacientes tiene impacto en la mortalidad. Se observaron las siguientes condiciones: Pacientes en total observados fueron 40 de los cuales se obtienen los siguientes datos: Muertos 23, Vivos 17, de ellos: Hombres Muertos 8, Mujeres Muertas 23, en cuanto a los vivos la distribución es la siguiente: Hombres Vivos 6, Mujeres Vivas 11 (Ver grafica 1).

**Grafica 1. Mortalidad.
Distribución por sexos.**



De lo anterior se obtienen los siguientes datos: Pacientes en total, Muertos con antibióticos administrado en las primeras 24 horas, 12 y Muertos con antibióticos administrados después de las 24 horas 11. Pacientes Vivos con administración del antibiótico antes de las primeras 24 horas 9, y después de las primeras 24 horas 8 respectivamente (Ver grafica 2).

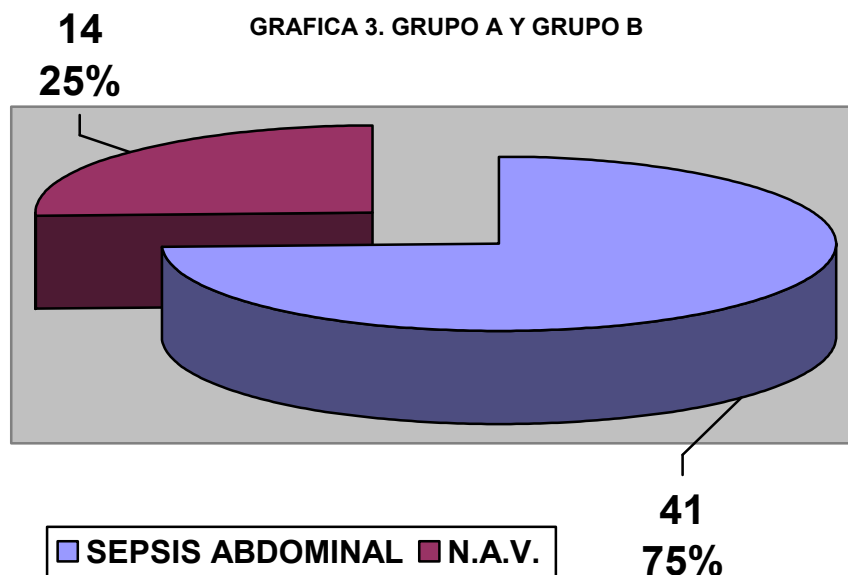
Grafica 2. Mortalidad en relación al inicio del antibiótico.



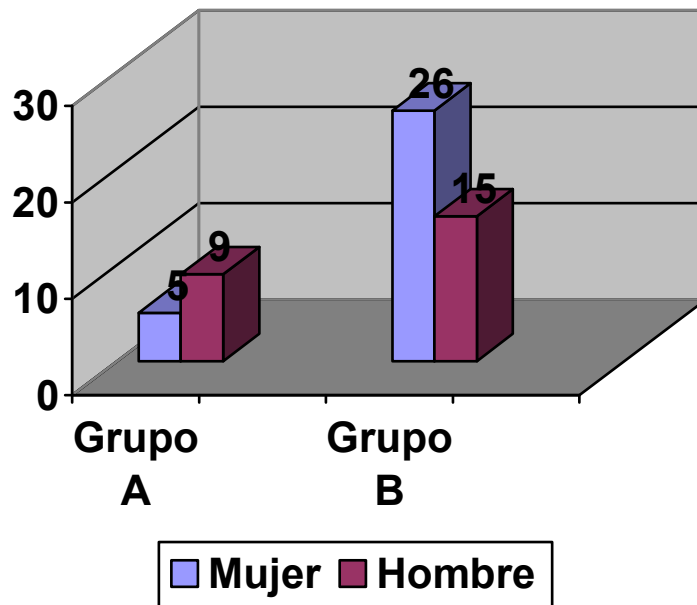
La relación hombre:mujer fue 1:1.8, el promedio de edad fue de 51.7 años, con estancia promedio en UCI de 6 días, pero con rango de 1 a 22 días, la calificación de APACHE II fue de 24.72 con un rango de 10 a 32. Todos tuvieron Temperatura de 36.8° con un SOFA promedio de 3.57 puntos. Todos los pacientes tuvieron

creatinina sérica de 3.25 lo que significa disfunción renal, reportándose persistencia de síndrome de disfunción orgánica múltiple.

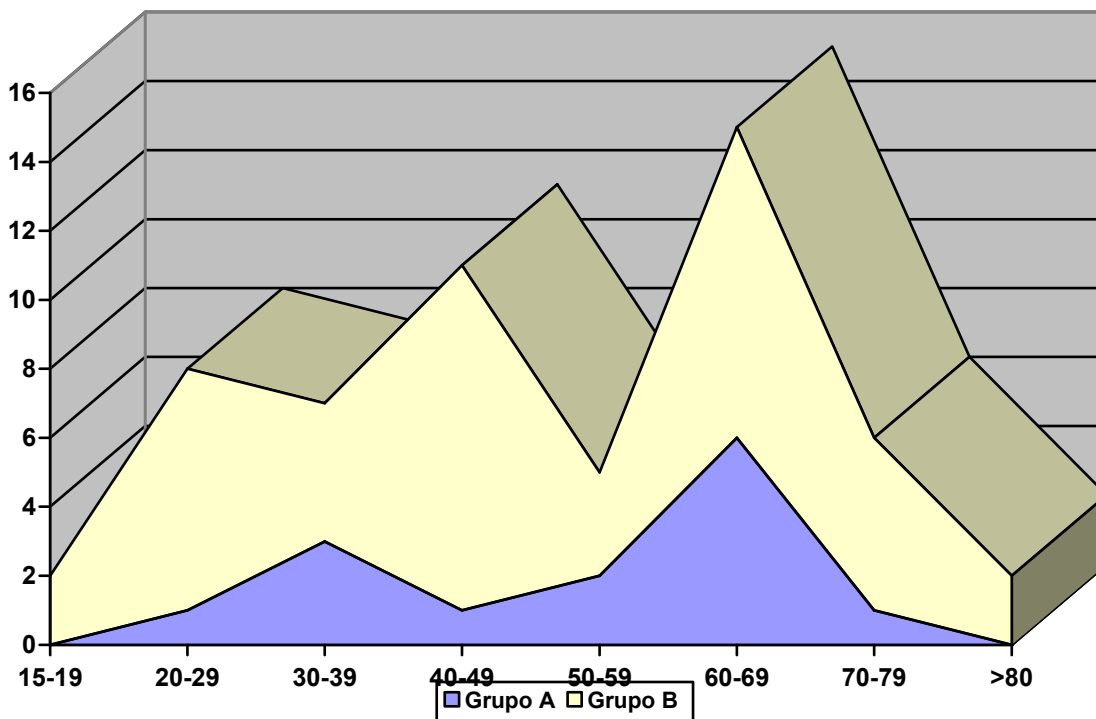
Se tuvo una valoración de X^2 de 1.2 con una $p > 0.09$, lo cual no es indicativa de que halla un impacto en la sobrevida de estos pacientes, en cuanto al índice de correlación múltiple se concluyó con 2.3 que no es factor determinante en la sobrevida de los pacientes. En cuanto a la valoración APACHE II con 15 puntos y SOFA de 2-3 puntos, los que fallecieron tuvieron APACHE II mayor de 22.6 puntos con SOFA de 4 puntos, con un valor de T 3.25 a 1 disfunción orgánica con una $p > 0.45$ lo cual indica que el uso de antibióticos independientemente de su prescripción y uso no tienen impacto en la sobrevida de los pacientes, sino más bien se encuentran enroladas con otras situaciones como son múltiples cirugías, estado de nutrición, desarrollo de disfunción orgánica múltiple, género y gravedad de la enfermedad, momento en el que se inició el tratamiento multiorgánico, etc. que determinan dicho papel fundamental.



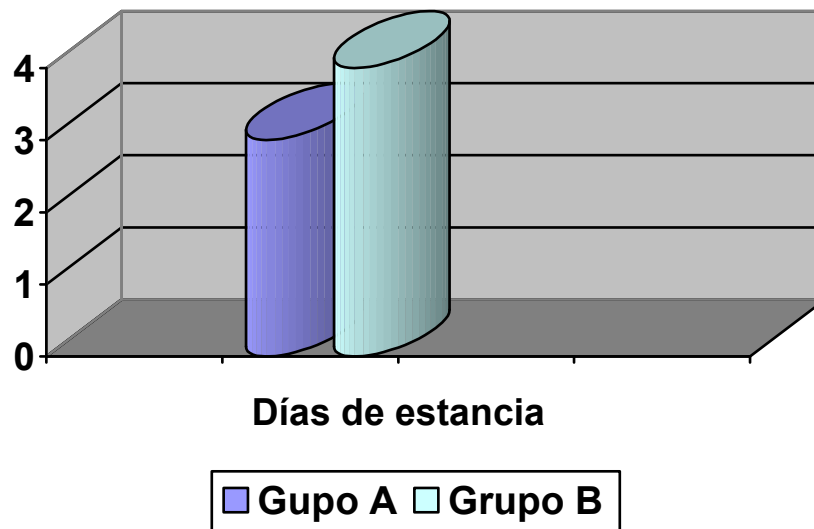
GRAFICA 4. DISTRIBUCION POR SEXOS



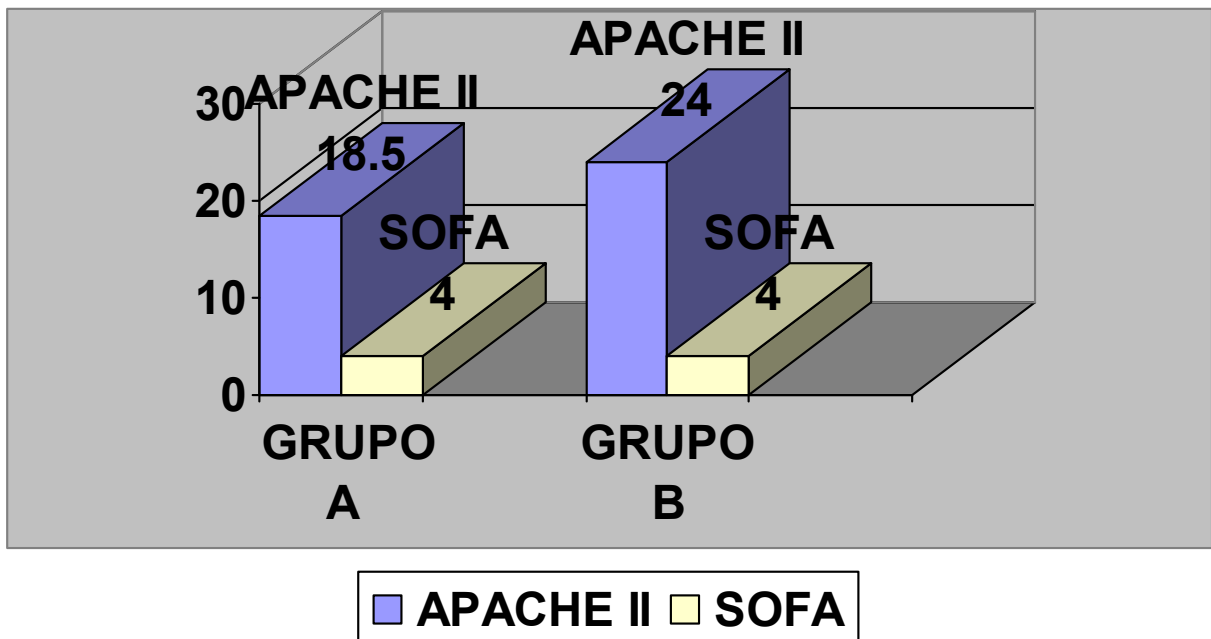
GRAFICA 5. DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD.



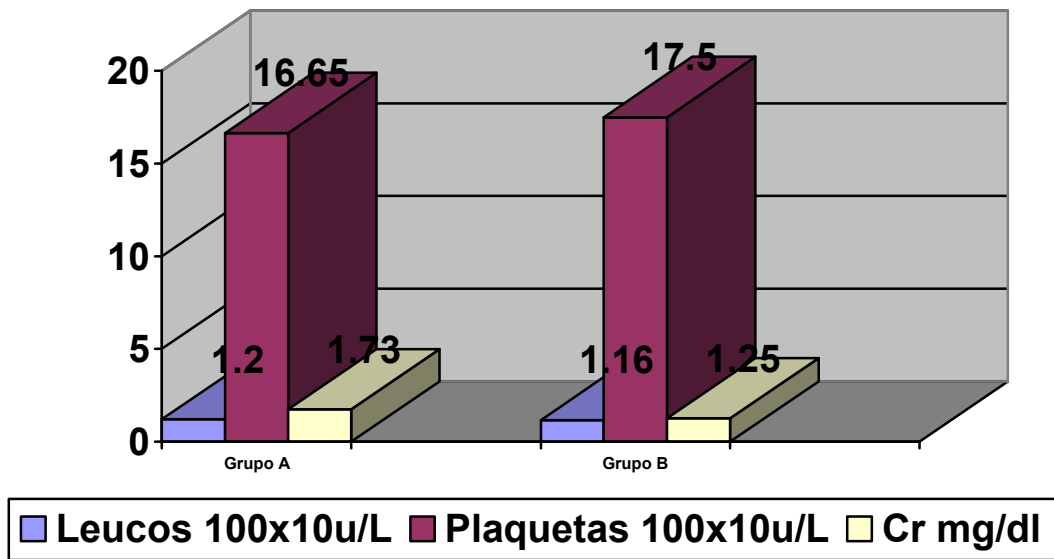
GRAFICA 6. DIAS DE ESTANCIA



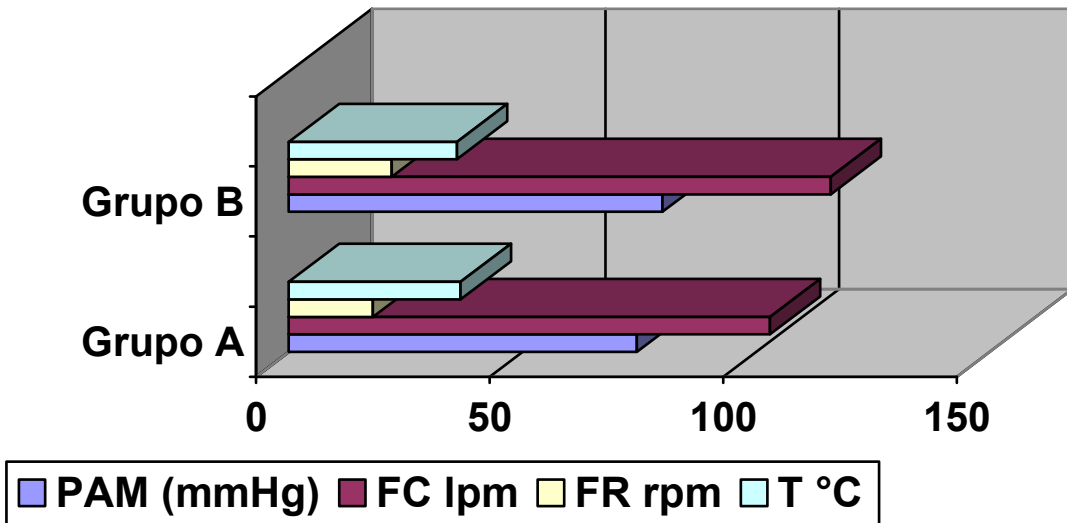
GRAFICA 7. APACHE II Y SOFA



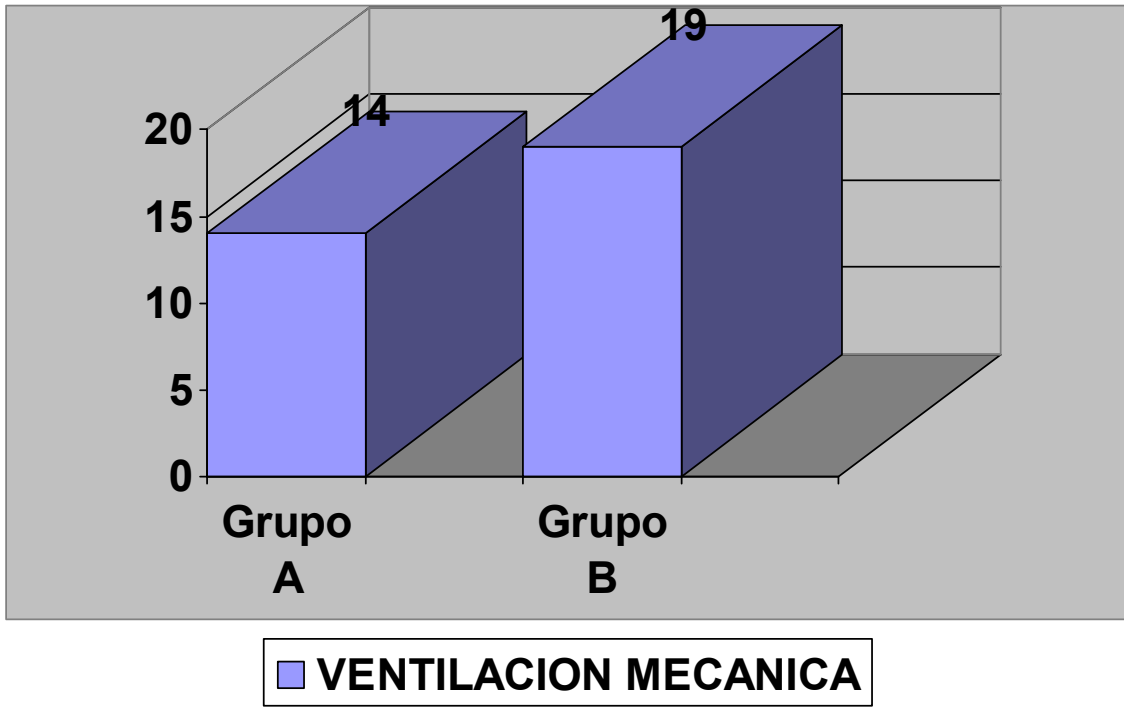
GRAFICA 8. DISTRIBUCION BIOQUIMICA



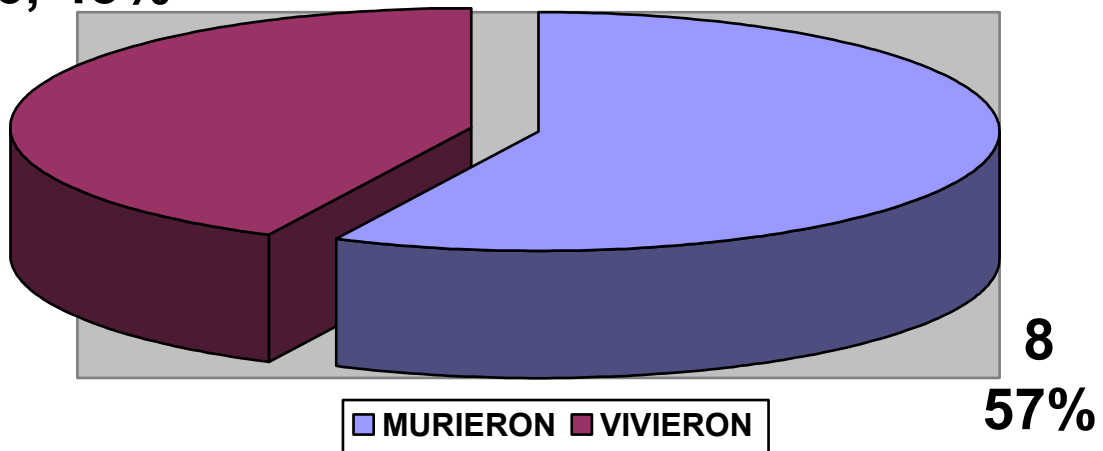
GRAFICA 9. PARAMETROS HEMODINAMICOS



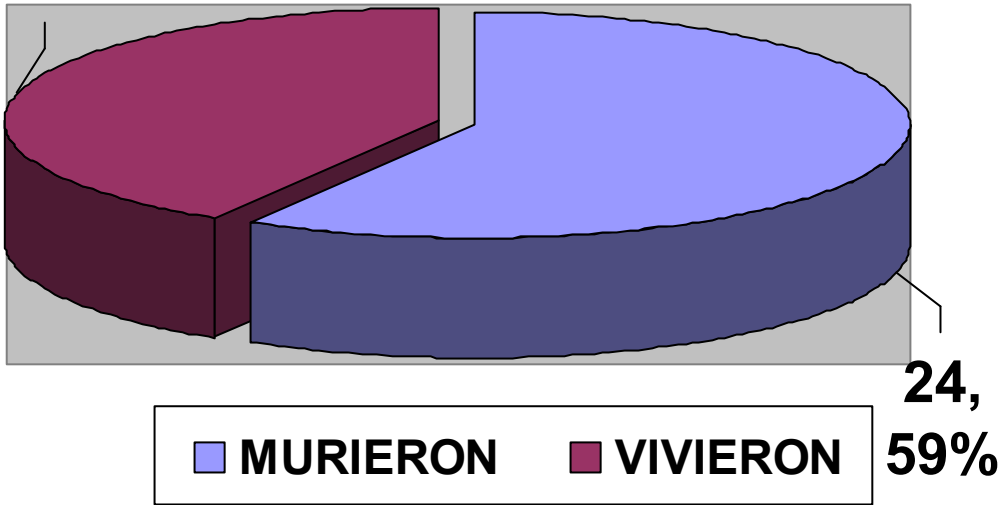
GRAFICA 10. VENTILACION MECANICA



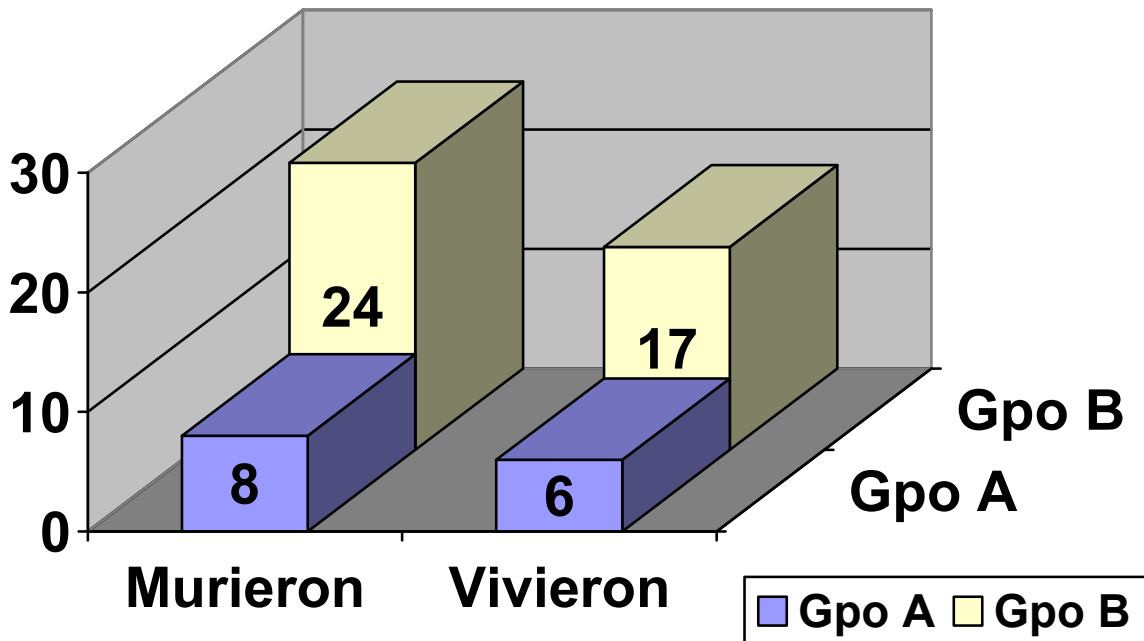
6, 43% GRAFICA 11. MORTALIDAD GRUPO A



17, 41% GRAFICA 12. MORTALIDAD GRUPO B.



GRAFICA 13. MORTALIDAD POR GRUPOS



11. DISCUSION.

Si hubiera que nombrar una enfermedad como la más característica de las que se atienden en las Unidades de Cuidados Intensivos, esa sería la sepsis, la causa más frecuente de muerte en UCI no coronarias, la enfermedad más prevalente en UCI, y posiblemente el principal caballo de batalla de la medicina crítica contemporánea. En los últimos años se han conseguido avances importantes en el conocimiento de la epidemiología y la fisiopatología de la sepsis, y se han encontrado tratamientos efectivos, que se añaden a los beneficios mostrados recientemente por otras medidas terapéuticas en los pacientes críticos.

La importancia de la sepsis trasciende sin embargo, con mucho, las Unidades de Cuidados Intensivos. Recientemente se han llevado a cabo importantes estudios epidemiológicos que han dejado clara la elevada incidencia y letalidad poblacionales de la sepsis, habiéndose estimado que esta enfermedad es responsable de más muertes que el infarto agudo de miocardio o el ictus, y que los cánceres de mama, colon, recto, páncreas y próstata, todos juntos. Se trata así de un problema de gran envergadura desde el punto de vista de la salud pública.

La importancia de la sepsis será aún mayor, por cuanto la incidencia de la sepsis está aumentando, y se espera que lo siga haciendo. En Estados Unidos, se ha estimado que en los últimos 20 años la incidencia de la sepsis ha aumentado a un ritmo del 8,7% anual, y en Europa se manejan cifras similares. Este aumento en la incidencia de la sepsis se ha puesto en relación con el aumento de la edad de la población, y la generalización de procedimientos invasivos y fármacos

quimioterápicos e inmunosupresores; a pesar de las mejoras terapéuticas introducidas en los últimos años, que han reducido la letalidad de la sepsis, su cada vez mayor incidencia hace que el número de fallecimientos por esta enfermedad esté aumentando.

Por los anteriores motivos, se puede considerar que la sepsis es una enfermedad "emergente" se trata de una enfermedad antigua, pero sus criterios de definición actuales se han establecido en los últimos años (a partir de la conferencia de consenso de 1991), y presenta una elevada incidencia y mortalidad, que van ambas en aumento, por lo que supone una amenaza para la salud actual y futura de la población, que requiere la adopción de políticas sanitarias específicas.

De acuerdo a varios estudios ya previamente comentados, se ha demostrado que en episodios de sepsis cuando se administra un tratamiento antibiótico adecuado, la mortalidad se reduce significativamente y esa disminución es más importante en episodios más graves.

Disponemos de diversos estudios que también han demostrado que el retraso en la administración de antibióticos se acompaña de peor evolución. Así mismo en Neumonía Asociada al Ventilador, el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico es un factor independiente de mortalidad hospitalaria con mayor impacto.

Así mismo los antibióticos administrados en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, comparados con los que recibían tratamiento antibiótico transcurridas 48 horas, la mortalidad global fue menor cuando el tratamiento fue más precoz siendo significativa cuando se analizó la mortalidad relacionada con la

Neumonía asociada al ventilador con retrasos inferiores a 24 horas comparados con retrasos superiores a 24 horas.

Sin embargo en nuestro estudio los resultados no fueron los esperados pues no hubo impacto en relación a la mortalidad si se administraba el antibiótico en las primeras 24 horas o no. En lo que se pudo observar de lo analizado es que los pacientes que fallecieron independientemente si se administraban los antimicrobianos en las primeras 24 horas o no, estos tuvieron una valoración de APACHE II muy elevada lo que incrementa la mortalidad por sí solo por arriba del 40% de acuerdo a los valores registrados y por si fuera poco la puntuación de SOFA de falla multiorgánica en todos fue de 4 puntos, es decir la numeración más alta y por ende los de mas mal pronóstico, siendo estos dos factores uno de los distractores para que este estudio no cumpliera su cometido en relación con lo que existe en la literatura.

Cabe aclarar que el estudio presenta varias limitaciones, por un lado es retrospectivo y observacional con un número pequeño de pacientes, por otro lado la población obtenida no es lo suficientemente homogénea.

12. CONCLUSIONES.

No existe impacto en la mortalidad suficientemente significativo el iniciar la terapia antimicrobiana dentro de las primeras 24 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos si el paciente presenta puntuación de APACHE II por encima

de 22 puntos lo que traduce una mortalidad estimada por encima del 40% o cuando el paciente presenta SOFA de 4 puntos.

Se deberían de realizar estudios con poblaciones más grandes y homogéneas pues es imperante encontrar más factores que mejoren el pronóstico de este tipo de pacientes.

Sin embargo se pueden hacer otras consideraciones para el mejor pronóstico del paciente, como las siguientes: la terapia antimicrobiana inicial debe ser totalmente empírica de acuerdo al sitio infectado, la gravedad del paciente, los órganos afectados y de acuerdo a las guías internacionales para cada patología.

Se debe protocolizar toma de cultivos de los posibles focos infecciosos al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y cuando menos dos veces por semana, para identificar de forma oportuna los gérmenes causantes de la sepsis y prevenir reinfecciones o infecciones adquiridas intrahospitalariamente.

Retomar las medidas básicas de higiene desde el lavado de manos, así como el uso de equipo estéril para la manipulación del paciente y así evitar ser vectores dentro de la misma unidad de cuidados intensivos.

ANEXO 1

PROTOCOLO DE INVESTIGACION CLINICA

1.- TITULO:

Impacto sobre el retardo del inicio de la terapia antimicrobiana en el paciente críticamente enfermo.

2.- INVESTIGADOR:

Responsable:

Dr. Mario Antonio López Barreto

Residente de 2do año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Hospital General de México.

Dr. Alfonso Chávez Morales. Médico Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva U 202 Hospital General de México OD.

3.- PROGRAMACION Y CONDUCCION DE LA INVESTIGACION.

Formulario de captura de datos:

- a. Nombre del paciente: Iniciales.
- b. Sexo: Femenino (f), Masculino (m).
- c. Edad: (años cumplidos).
- d. Expediente: (número).
- e. Fecha de Ingreso a UTMI 202 (Año, mes y día).
- f. Diagnóstico de base:
- g. Signos vitales:

FC	FR	PAM	TEMP
----	----	-----	------

- h. Apache II y SOFA: Puntaje: (Ver al reverso para calificar)
- i. Laboratorio:

Leucocitos	Plaquetas	Creatinina
------------	-----------	------------
- j. Ventilación Mecánica: Si No
- k. Alta (fecha) y tiempo de hospitalización (días):
- l. Defunción Sí No
 - a) fecha

Infección documentada o sospechada y alguno de los siguientes parámetros:
Variables generales
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C) ▪ Hipotermia (temperatura menor de 36°C) ▪ Frecuencia cardíaca mayor a 90 min⁻¹ o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad ▪ Taquipnea ▪ Alteración del estado mental ▪ Edema significativo o balance hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg por mas de 24 hrs) ▪ Hiperglicemia (glicemia mayor a 120 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes
Variables inflamatorias
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucocitosis (cuenta WBC mayor de 12000 mm³) ▪ Leucopenia (cuenta WBC menor de 4000 mm³) ▪ Cuenta WBC normal con mas del 10% de formas inmaduras ▪ Proteína C-reactiva plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal ▪ Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal
Variables hemodinámicas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión arterial (TAS:<90mmHg, TAM:<70, o un descenso de la TAS mayor a 40 mmHg en adultos o menor de 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal para la edad) ▪ Saturación venosa mixta de oxígeno:>70% . Nota: El valor normal de ésta en niños oscila entre 75% y 80%. ▪ Índice cardíaco:>3.5 L.min⁻¹.M^{-2.3}. Nota: el valor normal en niños oscila entre 3.5 y 5.5.
Variables de disfunción orgánica
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoxemia arterial (Pao₂/Fio₂<300) ▪ Oliguria aguda (gasto urinario<0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹ o 45 mmol/L al menos por 2 hrs) ▪ Aumento de la creatinina mayor a 0.5 mg/dL ▪ Anormalidades de coagulación (INR>1.5 o aPTT>60 s) ▪ Ileo (en ausencia de obstrucción intestinal) ▪ Trombocitopenia (cuenta plaquetaria<100000 mm³) ▪ Hiperbilirubinemia (BT:>4 mg/dL o 70 mmol/L)
Variables de perfusión tisular
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidosis láctica (>1 mmol/L) ▪ Disminución del llenado capilar o piel marmórea

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sepsis.

Ninguno de estos signos de sepsis debería usarse en neonatos o niños. Los criterios de sepsis en la población pediátrica son hiper o hipotermia (temperatura rectal mayor de 38.5 °C o menor de 35 °C), taquicardia (ausente en pacientes hipotérmicos), y al menos una de las siguientes indicaciones de disfunción orgánica: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles séricos de lactato o pulso filiforme.

ESCORE SOFA

Parámetros/puntuación	0	1	2	3	4
Respiratorio (paO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	<400	<300	<200 + SR	<100 + SR
Coagulación (plaquetas/mm ³)	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Hepático (bilirrubina mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Hemodinámica (TAM mmHg) o aminas* (mcg/kg/min)	TAM ≥ 70	TAM <70	Dp <5 ó Db	Dp > 5, ó A, ó NA= < 0,1	Dp > 15, ó A, ó NA > 0,1
SNC (GCS)	15	13-14	12-10	9-6	<6
Renal (creatinina mg/dl, o diuresis ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ó <500 ml	>5 ó <200 ml

paO₂/FiO₂: Presión parcial de O₂/fracción inspiratoria de O₂; TAM: Presión arterial media; aminas*: administradas al menos durante 1 hora; Dp: Dopamina; Db: Dobutamina; A: adrenalina; NA: noradrenalinas; SNC: sistema nervioso central; GCS: escala de los comas de Glasgow. SR: Soporte respiratorio.

(Adaptado de Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM *et al*: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 26; 1793-1800, 1998).

Puntuación SAPS II																											
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Edad									<40									40-59				60-69	70-74	75-79		≥80	
Latidos/min				<40						40-69	70-119						120-159	≥160									
TA sistólica	<70							70-99			100-199	≥200															
Diuresis (l/d)				<0.5					0.5-0.99				≥1.0														
Temperatura												<39			≥39												
PaO ₂ /FIO ₂ (s CPAP o VM)				<100	100-199		≥200																				
Bicarbonato sérico							<15		15-19			≥20															
Rec. leucocitario			1									1.0-19.9			≥20												
Urea sérica			<1.0									<28					28-83								≥84		
K sérico									<3			3-4.9			≥5												
Na sérico								<125				125-144	≥145														
Bilirrubina												<4.0				4.0-5.9								≥6.0			
GCS	<6	6-8				9-10		11-13				14-15															
Enf. crónicas																											SIDA
Tipo de admisión												Cir programada					Medico										
Suma de puntos																											

Puntuación MODS					
Parámetro	Puntos				
	0	1	2	3	4
PAO ₂ /FiO ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Creatinina sérica	≤ 100	101-200	201-350	351-500	≥ 500
Bilirrubina sérica	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Frecuencia cardíaca ajustada al pulso	≤ 10	10.1-15	15.1-20	20.1-30	> 30
Plaquetas	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

Tomar los valores más anormales observados durante 24 horas de evolución en UCI.

No disponer de un parámetro supone la normalidad del mismo (0 puntos)

- Creatinina en μmol/l (1 mg/dl = 88.4 μmol/l).
- Bilirrubina en μmol/l (1 mg/dl = 88.4 μmol/l).
- Frecuencia cardíaca ajustada al pulso = FC x (PAD/PAM) = Frecuencia cardíaca x (Presión en aurícula derecha/Presión arterial media).
- Plaquetas por μl
- GCS: mejor puntuación en ausencia de sedación.

SCORE APACHE II

Parámetros:

A: APS, puntuación fisiológica aguda.

B: Puntuación por edad.

C: Puntuación por enfermedad crónica.

A. Puntuación fisiológica

Variables	+4	Rango elevado			Normal		Rango bajo			+4
		+3	+2	+1	+1	0	+1	+2	+3	
Temperatura rectal (°C)	≥ 41	39-40,9			38,5-38,9	36-39,4	34,35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129			70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca (lpm)	>180	140-179	110-139			70-109		50-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34		12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación (valor A ó B)										
A. Si FiO ₂ ≥0,5, DA-aO ₂	>500	350-499	200-349			<200				
B. Si FiO ₂ <0,5, paO ₂ (mmHg)						>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49			7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149			120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4		2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4			<0,6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59,0	46-49,9	30-45,9			20-29,9		<20
Leucocitos (mm ³ x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9			1-2,9		<1
GCS (15-puntuación del paciente)										
Si no GSA: HCO ₃ venoso	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9			18-21,9	15-17,9	<15

B. Puntuación por edad

Años	Puntos
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

C. Puntuación por enfermedad crónica

Si Historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:

- a) Postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5
b) Cirugía electiva: 2.

Definiciones: Evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios.

Hígado: Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma, o encefalopatía.

Cardiovascular: Clase IV de la NYHA.

Respiratorio: Restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2 aria, HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

Renal: Hemodializados.

Inmunocomprometidos: Que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis re- cientes) o que padezca enfermedad suficientemente avan- zada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...).

APACHE II TOTAL = A+B+C

Interpretación del escore

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

(Adaptado de Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29).

NEUMONÍA NOSOCOMIAL: ESCALA DE VALORACIÓN CLÍNICA DE LA INFECCIÓN PULMONAR (CLINICAL PULMONARY INFECTION SCORE, CPIS)

Pugin J, Auckenthaler R, Mili N. Diagnosis of ventilator associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non bronchoscopy blind bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1121-1129.

PARÁMETRO	VALOR	PUNTUACIÓN
Temperatura (°C)	36,5-38,4	0
	38,5-38,9	1
	<36,5 ó >39	2
Leucocitos/mm ³	4.000-11.000	0
	<4.000 ó >11.000	1
	formas inmaduras ≥500	2
Secreciones traqueales	<14 aspiraciones	0
	≥14 aspiraciones	1
	secreciones purulentas	2
paO ₂ /FiO ₂	>240 o SDRA	0
	<240 y no SDRA	2
Radiografía de tórax	Limpia	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2
Cultivo semicuantitativo de aspirado traqueal	Nº colonias bacterias patógenas no significativo	0
	Nº colonias bacterias patógenas significativo	1
	Igual patógeno en Gram	2

paO₂/FiO₂: presión arterial de Oxígeno/fracción inspirada de Oxígeno; SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto.

Un valor de más de 6 puntos es altamente sugestivo de neumonía.

BIBLIOGRAFIA

1. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. *Septic shock: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. Ann Intern Med 1990; 113: 227-242.*
2. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. *Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. Crit Care Med 2003; 31: 2332-2338.*
3. Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, Calandra T, Cook D, Elbourne D, Marshall J, Nunn A, Opal S; UK Medical Research Council International Working Party. *New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. Crit Care Med 2001; 29: 880-886.*
4. 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: 1303-1310.*
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348: 1546-1554.*

6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. *EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med* 2004; 30: 580-588. Epub 2004 Mar 02.
7. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network. *Current epidemiology of septic shock. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-172.
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, The Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. *Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
9. Matot I, Sprung C. *Definition of sepsis. Intensive Care Med* 2001; 27: S3-S9.
Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. *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: 1644-1655.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538. Epub 2003 Mar 28.

11. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
12. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.
13. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999; 25: 686-696.
14. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26: S64-S74.
15. Rangel-Frausto S, Pittet D, Costignan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.

16. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel R. *The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antiseptics agents. Clin Infect Dis 1998; 27: 185-190.*
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR; European Sepsis Group. *Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 77-84.*
18. Alvarez Lerma F, ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit. Intensive Care Med 1996; 22: 387-394.*
19. Luna CL, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. *Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111: 676-685.*
20. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. *The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 196-200.*
21. 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.*

22. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-494.

23. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-1624.

24. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero A, Jimenez FJ, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2742-2751.

Hawkey PM. Action against antibiotic resistance: no time to lose. *Lancet* 1998; 351: 1298-1299.

25. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of Antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-240.

26. Alvarez Lerma F, Palomar M. Decálogo de la utilización de antibióticos. *Med Intensiva* 2000; 24: 69-77.

27. Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. *Chest* 2000; 117: 1496-1499.
28. Alvarez Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the Intensive Care Unit. *Drugs* 2001; 763-775.
29. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 32-33.
30. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-1235.
31. M Palomar, F Alvarez Lerma, MA de la Cal, J Insausti, P Olaechea, ENVIN-UCI Spanish Study Group. Time of onset of ventilator associated pneumonia. Implications for antibiotic therapy. 1186. 40 th ICCAC. Toronto September 2000.
32. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
33. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.

34. Palomar M, Alvarez Lerma F, Martínez Pellús A, Bermejo B, Robles M, Castander D, Friedman G, Díaz E y Grupo de Estudio de la NAV. Impacto de las características del tratamiento antibiótico en la neumonía asociada a ventilación. *Med Intensiva* 2004, 28 (S1) Abstract 56, p59.
35. Weber D, Raasch R, Rutala W. Nosocomial infections in the ICU. The Growing Importance of Antibiotic- Resistant Pathogens. *Chest* 1999; 115: 34S-41S.
36. Archibald L, Phillips L, Monnet D et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-215.
37. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 608-613.
38. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49: 638-645.
39. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.

40. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 1035-1041.

41. Palomar M, Alvarez Lerma F, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E , Grupo ENVIN. Resistance in ICU acquired infections: Does the focus matter? Abstract. *Intensive Care Med* 2003, 29 Suppl.1, S133.

42. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immuno-competent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668.

43. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J et al. Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among Severely Ill Patients with Pneumococcal Bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440-444.

44. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery B et al. Rotation and Restricted Use of Antibiotics in a Medical Intensive Care Unit . Impact on the Incidence of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Antibiotic-resistant Gram-negative Bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 837-843.

45. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, Toltzis H. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002; 110: 707-711.

46. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040-1048.
47. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13285-13290.
48. van Dalen R, Vree TB. Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1990; 16 Suppl 3: S235-S238.
49. Lipman J, Wallis SC, Rickard C. Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 2559-2561.
50. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-511.
51. Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG, Ramsay G, Bonten MJ. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371-1375.

52. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumaA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-2589.