



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

T E S I S

**DIFERENCIA EN LA MORTALIDAD ENTRE LA ESTRATEGIA DE
DE-ESCALACIÓN Y OTRAS ESTRATEGIAS DE AJUSTE
ANTIMICROBIANO EN PACIENTES SÉPTICOS CRÍTICAMENTE
ENFERMOS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dra. Lizbeth Guadalupe Ortiz Espinoza

Asesores:

Dr. Felipe Sánchez Montoya

Dr. Alejandro Esquivel Chávez

Ciudad de México, Enero 2023





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.

Hoja de Autorización de Tesis:

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"IMSS

Dr. Alejandro Esquivel Chávez

Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Crítica y Jefe del Servicio de Medicina Crítica
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"IMSS

Dr. Felipe Sánchez Montoya

Médico Adscrito de Medicina Crítica y Asesora de tesis
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"IMSS

Dra. Lizbeth Guadalupe Ortiz Espinoza

Médico Residente de Segundo Año de Medicina Crítica
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"IMSS

NÚMERO DE REGISTRO CLIS: 2022-3501-106

INDICE

RESUMEN.....	¡Error! Marcador no definido.
ABSTRACT	¡Error! Marcador no definido.
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	¡Error! Marcador no definido.
MATERIAL Y MÉTODOS.....	¡Error! Marcador no definido.
RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
DISCUSIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.9
CONCLUSIONES	¡Error! Marcador no definido.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS.....	¡Error! Marcador no definido.5

RESUMEN

DIFERENCIA EN LA MORTALIDAD ENTRE LA ESTRATEGIA DE DE- ESCALACIÓN Y OTRAS ESTRATEGIAS DE AJUSTE ANTIMICROBIANO EN PACIENTES SÉPTICOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS

Introducción. El choque séptico continúa siendo de las principales causas de ingreso y a la vez de mortalidad en la UCI. De acuerdo a guías internacionales, la indicación temprano y oportuna de antibióticos empíricos de amplio espectro impacto en el pronóstico. La Terapia de De-escalación surge con la finalidad de disminuir la exposición a esos agentes y disminuir morbimortalidad, conseguir de forma precoz un tratamiento adecuado y limitar resistencias bacterianas. **Material y métodos.** Se incluyeron 96 pacientes ingresados durante el periodo Marzo 2017-Marzo 2022, que cumplan con el diagnóstico de choque séptico o sepsis de acuerdo al Consenso SEPSIS 3. De acuerdo a resultado de antibiograma y si se realizó reducción de espectro antimicrobiano, se incluyó en el grupo de Casos de De-escalación, si no se realizó cambio de antimicrobiano o se aumentó el espectro (escalación) se incluyeron en Controles. **Resultados:** En el grupo de-escalación fallecieron 19 (39.5%), en el grupo escalación 14 (53.8%), y no ajuste 11 (50%), con una significancia de $p = 0.043$. La media de SOFA fue 7.5 (DE ± 3.4). Los patógenos Multidrogoresistentes (MDR) fue 39 (40.6%), siendo el más frecuente en grupo de escalación *Pseudonoma spp.* **Conclusiones:** Se encontró una mayor mortalidad en el grupo de Escalación antibiótica, sin embargo se relacionó con escalas de SOFA mayor al ingreso a UCI, concordando con bibliografía internacional, se requieren mayores estudios así como la implementación de guías para la implementación correcta de De-escalación antibiótica.

Palabras clave: *choque séptico, antibiótico, multiresistencia, De-escalación.*

ABSTRACT

DIFFERENCE IN MORTALITY BETWEEN DE-ESCALATION STRATEGY AND OTHER ANTIMICROBIAL ADJUSTMENT STRATEGIES IN CRITICALLY ILL SEPTIC PATIENTS

Introduction. Septic shock continues to be one of the main causes of admission and, at the same time, mortality in the ICU. According to international guidelines, the early and timely indication of empiric broad-spectrum antibiotics impacts the prognosis. De-escalation Therapy arises with the purpose of reducing exposure to these agents and reducing morbidity and mortality, achieving early adequate treatment and limiting bacterial resistance. **Materials and methods.** 96 patients admitted during the period March 2017-March 2022 were included, who met the diagnosis of septic shock or sepsis according to the SEPSIS 3 Consensus. According to the antibiogram result and if antimicrobial spectrum reduction was performed, they were included. In the De-escalation Cases group, if the antimicrobial was not changed or the spectrum was increased (escalation), they were included in Controls. **Results:** In the de-escalation group, 19 (39.5%) died, in the escalation group 14 (53.8%), and 11 (50%) did not adjust, with a significance of $p = 0.043$. The mean SOFA was 7.5 (SD ± 3.4). Multidrug-resistant (MDR) pathogens were 39 (40.6%), with the most frequent in the escalation group being *Pseudomonas spp.* **Conclusions:** A higher mortality was found in the Antibiotic Escalation group, however it was related to higher SOFA scales upon admission to the ICU, agreeing with international literature, further studies are required as well as the implementation of guidelines for the correct implementation of De- antibiotic escalation.

Keywords: septic shock, antibiotic, multiresistance, De-escalation.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que ingresan a una Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) suelen ser los más complejos de una unidad hospitalaria, los médicos encargados de estas áreas se enfrentan continuamente a nuevos desafíos: envejecimiento poblacional, mayor prevalencia de enfermedades crónico degenerativas y con ello de sus complicaciones, mejoría en la sobrevida de trasplantes, aparición de nuevos y desconocidos padecimientos por agentes infecciosos en muchas ocasiones multidrogoresistentes, o cómo la más recientemente pandemia por SARS Cov2. Estos cambios han generado la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos, vacunas, técnicas de soporte de múltiples órganos en falla, invasivos y no invasivos entre otras, con lo que se ha logrado optimizar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.(1) (2).

- *Sepsis en el paciente crítico*

A pesar de todos estos avances, patologías altamente prevalentes como el choque séptico continúan siendo de las principales causas de ingreso y a la vez de mortalidad en la UCI. De acuerdo al tercer consenso internacional de definición de Sepsis, ésta se describe como “ un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta sistémica desregulada de huésped a la infección”, donde encontramos disfunción endotelial, trastornos de coagulación y microcirculación, pudiendo evolucionar a choque séptico, subconjunto que incluye trastornos circulatorios, celulares y metabólicos asociados a mayor riesgo de mortalidad, cursando con hipotensión a pesar de reanimación adecuada y que requiere apoyo de vasopresor para mantener una PAM >65 mmHg y un nivel de

lactato sérico ≤ 2 mmol/L. Los mecanismos fisiopatológicos implicados son complejos, lo que ha dificultado su total entendimiento y con ello su manejo integral.

(2)(3)(4).

Cada año la sepsis afecta a millones de personas en todo el mundo; cada hora aproximadamente 1000 personas mueren en el mundo por esta causa. De ahí la importancia en la búsqueda y desarrollo de medidas y programas de detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Por ello, en el año 2004, tras convocar a un grupo de expertos internacionales y reunir evidencia respecto a las distintas intervenciones en el manejo y reanimación del paciente con sepsis y las disfunciones orgánicas relacionadas, se publicó por primera vez la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*), a partir de entonces, se realizan actualizaciones cada 4-5 años, teniendo la última en 2021. En estas se plantean recomendaciones desde la primera hora de atención del paciente, que son reanimación hídrica inicial, toma de cultivos, dando énfasis en la indicación temprana y oportuna de antibióticos empíricos de amplio espectro, en ocasiones con un esquema de dos o más familias de antibióticos, siendo esta última intervención reconocida como de las de mayor impacto en el pronóstico, de tal manera que al inicio más temprano, habrá mayor supervivencia (3)(5).

- *Los antimicrobianos en el tratamiento de sepsis*

Desde los siglos XIX y XX, tras las observaciones de Alexander Fleming sobre el efecto del moho *Penicillium* en los cultivos de bacterias dio inicio a la era de los antimicrobianos, suponiendo uno de los grandes avances de la medicina contemporánea. Fue en 1947 cuando Waksman describió el término 'antibiótico' como un agente químico capaz de destruir o inhibir el crecimiento de

microorganismos. Conforme se revelaron y demostraron los beneficios de estos agentes, se popularizó su empleo por médicos y personal de salud, reconociéndose como una estrategia eficaz contra cualquier infección, provocando también su uso indiscriminado. Sin embargo, tras el entusiasmo inicial, al día de hoy las patologías infecciosas y sobre todo aquellas que terminan desarrollando sepsis o choque séptico, lejos de erradicarse, han continuado como una de las principales causas de morbimortalidad. (6)(7)(8).

La escasez de otras terapias efectivas para detener la cascada inflamatoria sistémica generada por las infecciones severas lleva, en un alto porcentaje y en aquellos que no se tuvo una terapia antimicrobiana oportuna, a una evolución tórpida, culminando en falla orgánica múltiple y/o muerte del paciente. De allí que el uso apropiado de antimicrobianos continúa siendo el pilar fundamental en el manejo; por otro lado, la mortalidad de la sepsis puede llegar a aumentar de 56 a 78% cuando el antimicrobiano empírico no es el apropiado, lo que ha justificado el uso de los agentes de mayor espectro posible. (9) (10) (8) (11) (12)

Para cualquier médico, el conocer la farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos es fundamental; en el manejo de un enfermo crítico esto cobra mayor importancia; puesto que suelen coexistir diversas fallas orgánicas que llegan a modificar en diferentes puntos el metabolismo de cualquier fármaco, por lo que será necesario realizar las modificaciones apropiadas para lograr la mejor penetrancia al órgano afectado, un nivel sérico apropiado y con el menor número de efectos adversos, los medios para evitarlos no siempre están disponibles, por ejemplo, los niveles séricos de antibióticos o sus metabolitos, sobre todo en aquellos con un margen terapéutico estrecho. (8) (1).

El momento ideal de inicio de antibiótico suele ser lo más temprano posible posterior a la toma de cultivos, sin embargo, sigue en una revisión de 11 estudios, Sterling et al. no mostraron ningún beneficio de supervivencia con la dispensación de antibióticos dentro de la hora posterior a la detección de sepsis grave o shock séptico o dentro de las tres horas posteriores a la clasificación en el departamento de emergencias. Por el contrario, en un metaanálisis de 10 estudios, Johnston et al. encontró una reducción del 33% en las probabilidades de mortalidad entre los pacientes a los que se les administró antibióticos dentro de una hora.(13)

- *Resistencia antimicrobiana*

Se ha descrito que hasta un 85% de los pacientes en UCI utilizan al menos un antibiótico durante su estancia y el consumo de éstos suele ser hasta 10 veces mayor en comparación con otras áreas hospitalarias. Con el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro o combinando distintas familias buscando sinergias, las indicaciones inapropiadas de dosis o duración de tratamiento, los microorganismos han evolucionado de manera adaptativa, desarrollando múltiples mecanismos de resistencia, provocando así que los antibióticos sean ineficaces y al mismo tiempo las infecciones sean de difícil control y de mayor mortalidad. (7) (11) (14).

Los antibióticos de larga duración aumentan la carga de la resistencia a los antimicrobianos dentro de las bacterias intestinales colonizadoras, desconociendo los eventos fisiopatológicos. En el estudio de Munck y Sheth 2020 et.al se intentó determinar cómo los antibióticos de corta duración afectan el fenotipo y el genotipo de la resistencia a los antimicrobianos de las bacterias intestinales colonizadoras.; que hicieron poca diferencia detectable en el patrón de resistencia antimicrobiana de las bacterias intestinales colonizadoras durante 72 horas en la UCI. Esto

proporciona una mejor comprensión de la dinámica de la resistencia a los antimicrobianos en la UCI y cierta tranquilidad de que los antibióticos de corta duración pueden no afectar negativamente el objetivo de la administración de reducir la resistencia a los antimicrobianos.(11)

La resistencia a los antimicrobianos se reconoce ya como una emergencia de salud pública: un estudio informó de 33000 muertes asociadas a infección por Bacterias multirresistentes en Europa en el año 2015; de la misma manera, 10 millones de muertes se proyectan a nivel mundial para 2050, todo esto incluyendo los costos crecientes; por otro lado, se ha relacionado con aumento de riesgo de resultados clínicos pobres y la muerte en pacientes; siendo que el 30-60% de los pacientes en UCI se prescriben un tratamiento antibiótico innecesario, inadecuado o subóptimo, o que se continua a pesar de no tener evidencia microbiológica en cultivos o muestras, ante estos resultados, se han de buscado diversas alternativas y nuevas estrategias terapéuticas.(1)(14) (7)

- *Primeras Estrategias para un uso adecuado de antibióticos*

El concepto de “antibiótico apropiado” es amplio y no se puede limitar al resultado de cultivos de diversos gérmenes, sino también a un espectro y dosis adecuados, así como la penetración en el órgano diana para considerar una alta probabilidad de éxito. En la búsqueda de este concepto, han surgido diversos estudios y estrategias, desde el año 2001, de parte de Rello y col se desarrolla la llamada Estrategia Tarragona, aplicándose en pacientes con Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica, y la cual se basa en 10 puntos clave, que se presentan a continuación:

- 1.- El tratamiento antibiótico se deberá empezar inmediatamente. En la elección de éste se debe tener en cuenta la exposición antibiótica previa del paciente.
- 2.- El espectro antibiótico se puede dirigir, en algunas ocasiones basándose en observación directa de las muestras microbiológicas (tinción Gram).
- 3.- El régimen antibiótico debe modificarse siguiendo los resultados de los cultivos.
- 4.- Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o más de una semana de ventilación mecánica deberían recibir terapia combinada debido al riesgo de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 5.- La prolongación del tratamiento antibiótico no previene contra las recurrencias.
- 6.- *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina (SAOS) debería sospecharse en casos de pacientes en coma (GCS <8). La presencia de *S. aureus* resistente a oxacilina (SAOR) es poco probable en ausencia de antibioterapia previa.
- 7.-La administración de vancomicina en las NAVM por SAOR (así como en las causadas por otros Gram positivos) se asocia a mal pronóstico.
- 8.- No es necesaria la cobertura antifúngica, incluso en presencia de colonización por *Candida spp.*
- 9.-Las guías de práctica clínica deberían adaptarse a los patrones locales de sensibilidad y actualizarse regularmente.
- 10.- La elección específica de cada agente se debe basar en la exposición previa a antibióticos. A pesar de surgir hace más de 20 años, esta estrategia propone varios conceptos como la elección del agente inicial basado en características propias del paciente y del centro hospitalario.(15)(16)(17).

Terapia de De-escalación y su uso en Unidad de Cuidados intensivos

La terapia de De-escalación (DEA) se refiere a la administración inicial o también llamada empírica, de antimicrobianos potentes de amplio espectro seguido de un ajuste rápido, en los siguientes 3-5 días, una vez conocido el agente etiológico, generalmente por resultados de cultivos y con reporte de antibiograma en base al cual se hará la elección del nuevo esquema antimicrobiano, con la finalidad de disminuir la exposición a esos agentes; siendo aplicable en pacientes críticos, con neumonía nosocomial o shock séptico, cuyo objetivo es disminuir morbimortalidad al conseguir de forma precoz un tratamiento adecuado y así también limitar resistencias bacterianas. Consiste en una menor exposición antibiótica o bien también se refiere a detener los componentes de una combinación antimicrobiana; la interrupción temprana de toda la terapia antimicrobiana si se descarta la infección no se considera como terapia de De-escalación. Otras maniobras para llevarlo a cabo es en base al descenso de procalcitonina, o clínicamente por la severidad del cuadro, medido por escalas como SOFA o APACHE. Se recomienda que la terapia DEA se realice dentro de las 24 horas posteriores a los resultados definitivos del cultivo y la disponibilidad de antibiogramas. Las recomendaciones a favor de esta medida son similares para todos los patógenos bacterianos excepto para los patógenos difíciles de tratar en pacientes con alto riesgo de muerte. La DEA debe utilizarse como parte integral de un enfoque de administración de antimicrobianos en la UCI en el que se guíe por la calidad y relevancia óptimas de las muestras. Los diagnósticos rápidos pueden ayudar a evitar el inicio innecesario de una terapia de amplio espectro, lo que a su vez disminuirá la necesidad de una DEA posterior. Sin embargo, la aplicabilidad de esta estrategia obliga a cumplir condiciones no disponibles en todas las UCI, como conocimiento epidemiológico del ecosistema

bacteriano y su patrón de sensibilidad de patógenos más frecuentes, una rápida respuesta de los estudios microbiológicos y el cumplimiento de recomendación de ajustar el tratamiento empírico inicial a datos microbiológicos de seguridad. Otras estrategias igualmente prometedoras son: Ciclado de antibióticos, tratamiento anticipado, parámetros farmacodinámicos. Se deben promover políticas estrictas de uso de antimicrobianos tales como la reducción de la duración de la profilaxis antibacteriana quirúrgica y en el trauma y la rotación periódica de antimicrobianos empíricos (18) (19) (20).

Los estudios observacionales informaron una asociación de terapia de De-escalación Antibiótica con mejores resultados clínicos. Dentro de otros beneficios reportados, la aplicación de DEA se encontró una reducción en 7.2 días la estancia intrahospitalaria, mientras que otros estudios han reportado incremento en días de estancia intrahospitalaria en pacientes sin ésta (22.1 días versus 14.9 días) (9) (20). Existe un algoritmo de terapia de De-escalación Antibiótica que reduce la duración del tratamiento y la frecuencia de la resistencia microbiana sin aumentar la mortalidad. Sin embargo, Mutter et al informaron que el cumplimiento con la evaluación de la interrupción o reducción de la terapia osciló entre 2,4 y 8 %, también se vio que el cumplimiento en el período temprano de terapia de DEA (3 días) resultó ser bastante bajo. Teniendo en cuenta que la frecuencia de muestreo microbiológico adecuado es alta, los resultados anteriores pueden atribuirse a resultados tardíos (cultivos de sangre) o reconocimiento tardío. Se recomienda una re-evaluación sistémica a las 48 a 72 horas para valorar suspensión del antibiótico si el paciente ha mejorado clínicamente y los cultivos de los especímenes respiratorios son negativos. Si los cultivos son positivos y el paciente ha demostrado

mejoría clínica los antibióticos deben ser ajustados, valorando la posibilidad de monoterapia. Por lo tanto, es crucial desarrollar una estrategia de terapia de De-escalación efectiva respaldada por pautas de tratamiento en cualquier unidad clínica. (14)

El estudio DIANA ha sido de los más relevantes y con mayor número de pacientes, tuvo como objetivo principal evaluar con qué frecuencia se realiza la terapia de De-escalación antimicrobiana UCI y estimar su efecto en la curación clínica el día 7. La terapia combinada se prescribió en el 50% y los carbapenémicos se prescribieron en el 26% de los pacientes. La terapia empírica se sometió a DEA, sin cambio y cambio diferente a DEA dentro de los primeros 3 días en 16%, 63% y 22%, respectivamente. La mortalidad no ajustada en el día 28 fue del 15,8 % en la cohorte DEA y del 19,4 % en los pacientes sin cambios. Las observaciones previas indican que la DEA se realiza con mayor frecuencia en pacientes con un curso clínico ya favorable, por ejemplo, mejorando la puntuación SOFA. La mejoría clínica temprana también puede explicar las estadías más cortas que observamos en los pacientes con DEA en comparación con los pacientes sin cambio de tratamiento. (18).

Por otro lado de acuerdo a Turza et al, pacientes con sepsis grave y shock séptico encontró que la de-escalación de antibióticos era de hecho un factor protector para este grupo (OR 0,54; IC 95 % 0,33–0,89) y el grupo de DEA tenía una mortalidad a los 90 días más baja (27,4 % (de-escalación) vs 32,6% (sin cambio de antibiótico) vs 42,9% (escalación), aunque se observaron mayores tasas de mortalidad en los grupos escalación y sin cambio de antibiótico, puede que se deba, al menos en parte, a su clasificación relativamente mayor de gravedad de la enfermedad (APACHE II). (21).

De acuerdo al estudio de Routsis, donde se incluyeron un total de 262 pacientes, los patógenos resistentes a los antibióticos comprendieron el 62,9 %, clasificados como MDR (12,5%), extremadamente resistentes a los medicamentos (49 %) y resistentes a los medicamentos (1,2 %). En 97 (37%) pacientes se consideró que la desescalada no era factible en vista de los resultados de susceptibilidad a los antibióticos. De los 165 pacientes restantes, juzgados como pacientes con posibilidad de desescalada, se aplicó de-escalación en 60 (22,9%). Estos fueron emparejados con un número igual de pacientes sin de-escalación. En este subgrupo de 120 pacientes, la de-escalación en comparación con ninguna de-escalación se asoció con una menor mortalidad por todas las causas a los 28 días (13,3 % frente a 36,7 %, OR 0,27, IC del 95 %: 0,11–0,66, P = 0,006); la mortalidad en UCI y hospitalaria también fue menor. La terapia de DEA se asoció con una disminución colateral posterior en la puntuación SOFA. El análisis de regresión multivariable de Cox reveló que la desescalada es un factor significativo para la supervivencia a los 28 días (HR 0,31, IC del 95 %: 0,14–0,70, P = 0,005). Se concluyó en las UCI con altos niveles de resistencia a los antimicrobianos, la viabilidad de la de-escalación de antimicrobianos fue limitada debido a los patógenos multirresistentes aislados. Sin embargo, cuando la de-escalación fue factible y se aplicó, se asoció con una menor mortalidad (22).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio tipo casos y controles, retrospectivo, transversal, observacional, unicéntrico, descriptivo y comparativo en Unidad de Cuidados Intensivos de Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS en Ciudad de México, durante el periodo de Marzo 2017-Marzo 2022. Se incluyeron 96 pacientes ingresados durante el periodo este periodo de tiempo, de ambos sexos, mayores de 18 años, que cumplan con el diagnóstico de choque séptico o sepsis de acuerdo al Consenso SEPSIS 3, se realizó revisión de expedientes electrónicos y de reportes de cultivos y antibiogramas. De acuerdo a resultado de antibiograma y si se realizó reducción de espectro antimicrobiano, se incluyó en el grupo de Casos de De-escalación, si no se realizó cambio de antimicrobiano o se aumentó el espectro (escalación) se incluyen en el grupo de Controles. Se excluyeron aquellos pacientes que se suspendió el antibiótico empírico durante su estancia en UCI por razones diferentes al protocolo., si se descartó el diagnóstico de Sepsis. Si no se realizó toma de cultivos o si el paciente fallece antes del resultado del cultivo o del ajuste de antimicrobiano. Se extrajeron datos generales de los pacientes de edad, sexo, días de estancia en UCI, tratamiento antimicrobiano utilizado, si hubo o no ajuste y o de-escalación de antimicrobiano, SOFA APACHE en Hoja de Recolección de Datos (anexo 1) y se capturaron en base de datos electrónica y posteriormente se realizo análisis estadístico con el programa Statistical Package for Social Science versión 26.0 para Windows (SPSS 12.0 para Windows, SPSS Inc, Chicago IL).

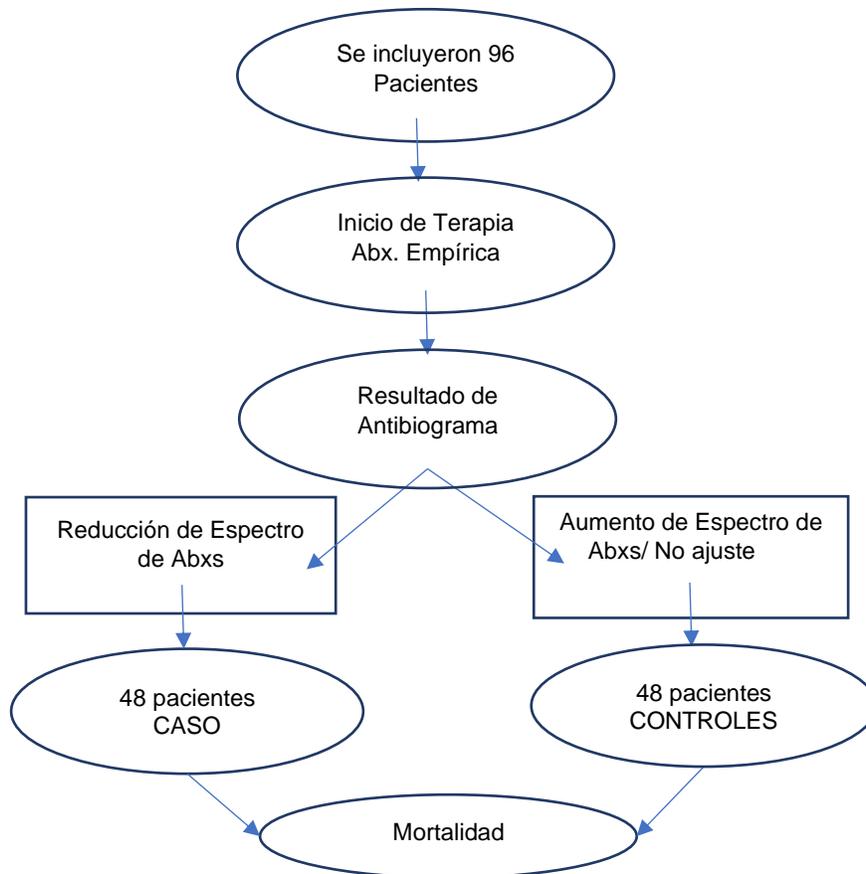


Figura
Flujograma de trabajo.

1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo con el comportamiento de los datos, las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con medidas de tendencia central: promedio y desviación estándar; aquellas con distribución no paramétrica se reportarán como medianas y rango intercuartílico; las variables cualitativas se reportarán como frecuencia y porcentaje.

Para determinar la asociación de los distintos factores, se realizará un análisis de regresión logística univariado y multivariado donde las variables que se incluirán serán aquellas que muestren diferencias en el análisis bivariado que tengan un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 96 pacientes en grupo de De-escalación y no De-escalación que incluyó Escalamiento y No ajuste de antimicrobiano, la mediana de edad fue de 53 años (rango 35.2-64), de los cuales fueron 47 pacientes (48.5%) del género masculino, y 49 femenino (51.5%), la media de SOFA fue de 7.5 (DE \pm 3.4), y la media de APACHE II fue de 16.2 (DE \pm 6.8). La fuente de sepsis fue principalmente pulmonar en 39 pacientes (40.2%), abdominal en 16 (16.2%), Genitourinario 11 (11.4%), tejidos blandos 7 (7.3%), mediastino 5 (5.2%), cervical 5 (5.2%), cardiaco 4 (4.1%), ginecoobstetrico 3 (3.2%). Se clasificaron de acuerdo a la terapia antimicrobiana utilizada en el grupo De-escalación a 48 pacientes (49.5%), en Escalación a 26 (27.8%), y aquellos que no se ajustó antibiótico a 22 pacientes (22.7%).

La mediana de días de estancia en UCI fue de 9 (rango 5-14), la mediana de días de estancia de inició de antibiótico 1.5 (rango 1-2), la mediana de días de estancia hospitalaria fue de 22 (rango 12-31.7), como motivo de egreso por mejoría 48 (49.5%), defunción 34 (35.1%), máximo beneficio 14 (14.1%). De las Enfermedades crónico denegativas las más frecuentes fueron Hipertensión Arterial en 23 pacientes (23.9%), seguida por Diabetes Mellitus 16 (16.6%), obesidad con 10 pacientes (10.4%), ninguna en 8 (8.2%) y Enfermedad Renal Crónica. La mediana de índice de Charlson 3 (rango 2-6); los patógenos Multidrogoresistentes (MDR) fue 39 (40.6%), Lesión Renal Aguda 55 (56.7%), la mortalidad ocurrió en 44 pacientes (45.4%), ver **tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de la población en pacientes sépticos.

Características	n=96
Edad n, mediana (RIC), años	53 (35.2-64)
Género, M (%) F	47 (48.5) 49 (51.5)
SOFA, media (±DE)	7.5 (±3.4)
APACHE II, media (±DE)	16.2 (±6.8)
Fuente de sepsis, n (%)	
Pulmonar	39 (40.2)
Abdominal	16 (16.5)
Tejidos blandos	7 (7.3)
Genitourinario	11 (11.4)
Sistema nervioso central	6 (6.3)
Mediastino	5 (5.2)
Cervical	5 (5.2)
Gineco Obstetricia	3 (3.2)
Cardiaco	4 (4.1)
Intervención en Tratamiento Antibiótico, n (%)	
De-escalación	48 (49.5)
Escalación	26 (26.8)
No ajuste	22 (22.7)
Días estancia, mediana (RIC)	9 (5-14)
Motivo de egreso, n (%)	
Mejoría	48 (49.5)
Defunción	34 (35.1)
Máximo beneficio	14 (14.1)
Días de estancia inicio antibiótico, mediana (RIC)	1.5 (1-2)
Días estancia hospitalaria, mediana (RIC)	22 (12-31.7)
Enfermedades crónico degenerativas, n (%)	
Ninguna	8 (8.2)
HTA	23 (23.9)
DM	16 (16.6)
ERC	6 (6.5)
Neumopatía	5 (5.2)
Cirrosis	4 (4.3)
Inmunosupresión	2 (2.1)
Oncológico	2 (2.1)
Endocrino	4 (4.3)
Cardiopatía	3 (3.1)
Infección por COVID-19	5 (5.2)
Reumatológico	3 (3.1)
Obesidad	10 (10.4)
Epilepsia	5 (5.2)
Índice de Charlson, mediana (RIC)	3 (2-6)
Empírico, n (%)	
Monoterapia	44 (45.4)
Terapia doble	45 (46.4)

Triple terapia	7 (7.2)
Tipo de antibiótico, n (%)	
Carbapenémico	69 (71.1)
Cefalosporinas	4 (4.1)
Fluoroquinolonas	1 (1.0)
Glucopéptidos	3 (3.1)
Betalactámicos	19 (19.6)
Ajustado, n (%)	
Monoterapia	69 (71.1)
Terapia doble	14 (14.4)
Triple terapia	13 (13.4)
Tipo antibiótico ajustado, n (%)	
Carbapenémico	37 (38.1)
Cefalosporinas	13 (13.4)
Fluoroquinolonas	5 (5.2)
Glucopéptidos	13 (13.4)
Sulfamidas	1 (1.0)
Fluconazol	1 (1.0)
Betalactámicos	11 (11.3)
Caspofungina	2 (2.1)
Tigeciclina	5 (5.2)
Colistina	4 (4.1)
Linezolid	3 (3.1)
DOTBAL	1 (1.0)
Qx Sepsis, n (%)	
Si	30 (30.9)
No	15 (15.5)
No aplica	50 (51.5)
Microorganismo, n (%)	
<i>E. coli</i>	12 (12.5)
<i>S aureus Meticilin sensible</i>	10 (10.4)
<i>S aureus Meticilin resistente</i>	12 (12.5)
<i>Streptococcus B hemolítico</i>	8 (8.3)
<i>Klebsiella</i>	6 (6.2)
<i>Pseudomonas A</i>	15 (15.6)
<i>Acinetobacter B</i>	9 (9.3)
<i>Sthenotrophomona</i>	7 (7.2)
<i>Candida spp</i>	8 (8.3)
<i>Enterococcus</i>	3 (3.1)
<i>Sin desarrollo</i>	3 (3.1)
<i>Proteus</i>	2 (2.0)
<i>Micobacterium</i>	1 (1.0)
Patógeno MDR, n (%)	39 (40.6)
LRA, n (%)	55 (56.7)
Mortalidad, n (%)	44 (45.4)

Abreviaturas: RIC (rango intercuartil), DE (desviación estándar), M (masculino), F (femenino), HTA (hipertensión arterial), DM (diabetes mellitus), LRA (lesión renal aguda), MDR (multidrogoresistente).

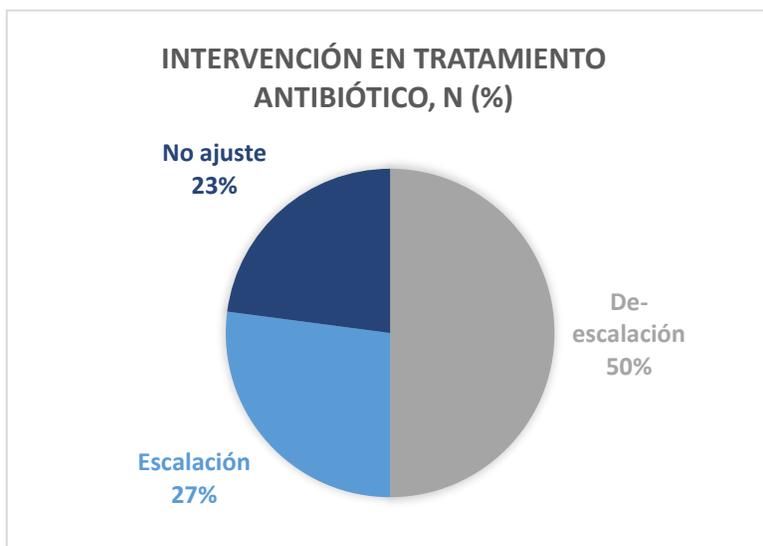


Gráfico 1. Frecuencia de la intervención principal n (población), por frecuencia (%).

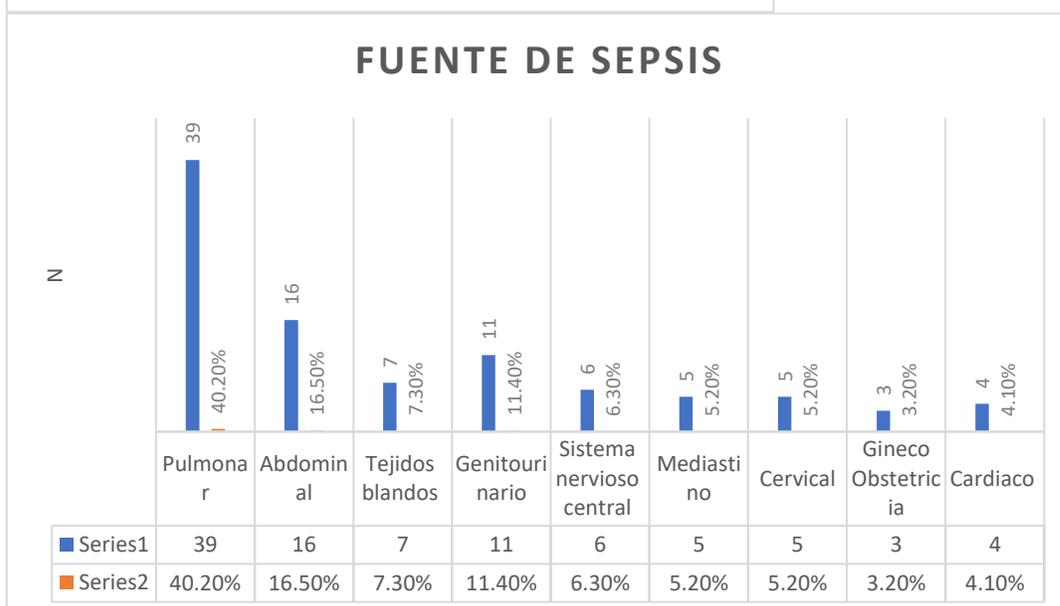


Gráfico 2, Frecuencia de la fuente de sepsis

En cuanto al análisis con las variables de estudio asociando mortalidad con los grupos de estudio; resultando en el grupo de-escalación fallecieron 19 (39.5%), en el grupo escalación 14 (53.8%), y no ajuste 11 (50%), con una significancia de p

0.043. Ver tabla 2 Es decir, en el grupo escalación se murieron más pacientes, a comparación de de-escalación.

Tabla 2. Análisis de frecuencia de mortalidad entre grupos de manejo de antibióticos

Mortalidad	De-escalación n=48	Escalación n= 26	No ajuste n =22	p
Vivos, n (%)	29 (60.4)	12 (46.1)	11 (50)	.055
Muertos, n (%)	19 (39.5)	14 (53.8)	11 (50)	.043

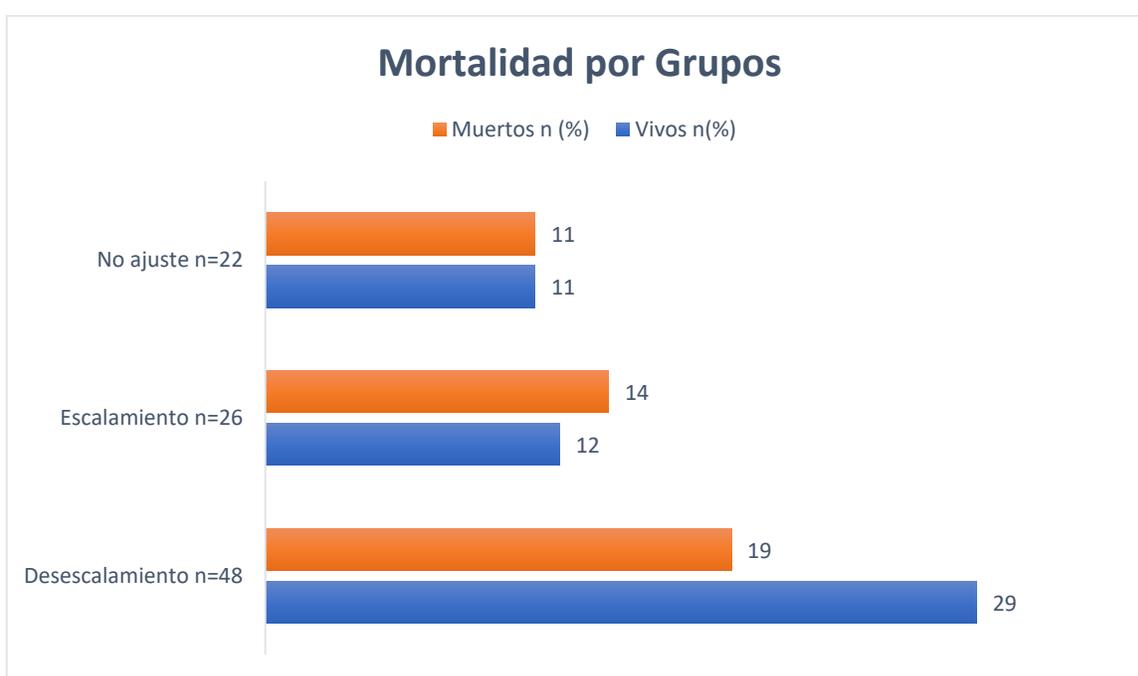


Grafico 3. Mortalidad por grupo de tipo de intervención en tratamiento antibiótico.

La mediana de supervivencia la alcanzó un paciente del grupo escalamiento, a los 3 días de ajuste de antibióticos, sin embargo, a los 5 días pacientes de ambos grupos. Grupo de-escalación y grupo no ajuste alcanzaron la mediana de supervivencia, siendo semejante la mortalidad entre estos, per se, un paciente del grupo de-escalación falleció a los 60 días como se observa en el gráfico 4.

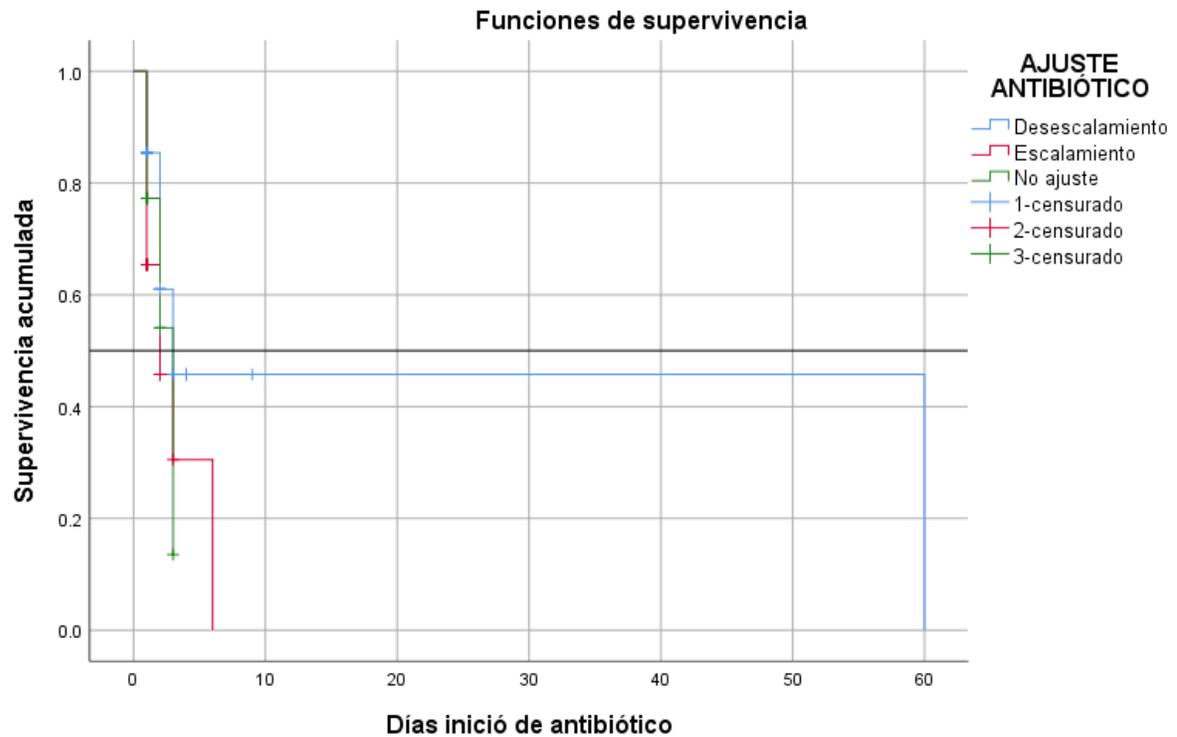


Gráfico 4. Mortalidad Kaplan-Meier, long rank 0.001

Por último, se realizó el análisis de los diferentes cultivos con la multiresistencia bacteriana, se dividió en Si MDR y no MDR de acuerdo al tipo de cultivo, siendo urocultivo aquel con mas no MDR y el hemocultivo central aquel con mayor multirresistencia, etc, el cual demostró significancia con una p 0.032.

Tabla 3.- Análisis de los diferentes cultivos con la multiresistencia bacteriana.

Tipo de cultivo	Si MDR	No MDR	p
-----------------	--------	--------	-----

	n=33	n=62	
Urocultivo, n (%)	2 (6.0)	27 (43.5)	.032
Hemocultivo periférico, n (%)	3 (9.9)	2 (3.2)	
Hemocultivo central, n (%)	9 (27.2)	11 (17.7)	
Cultivo de secreción bronquial, n (%)	9 (27.2)	15 (24.1)	
Punta de catéter, n (%)	0	0	
LCR, n (%)	0	3 (4.8)	
Secreción de Herida, n (%)	3 (9.9)	2 (3.2)	
Biopsia, n (%)	7 (21.2)	2 (3.2)	

Abreviaturas: MDR (multidrogoresistente), LCR (líquido cefaloraquídeo).

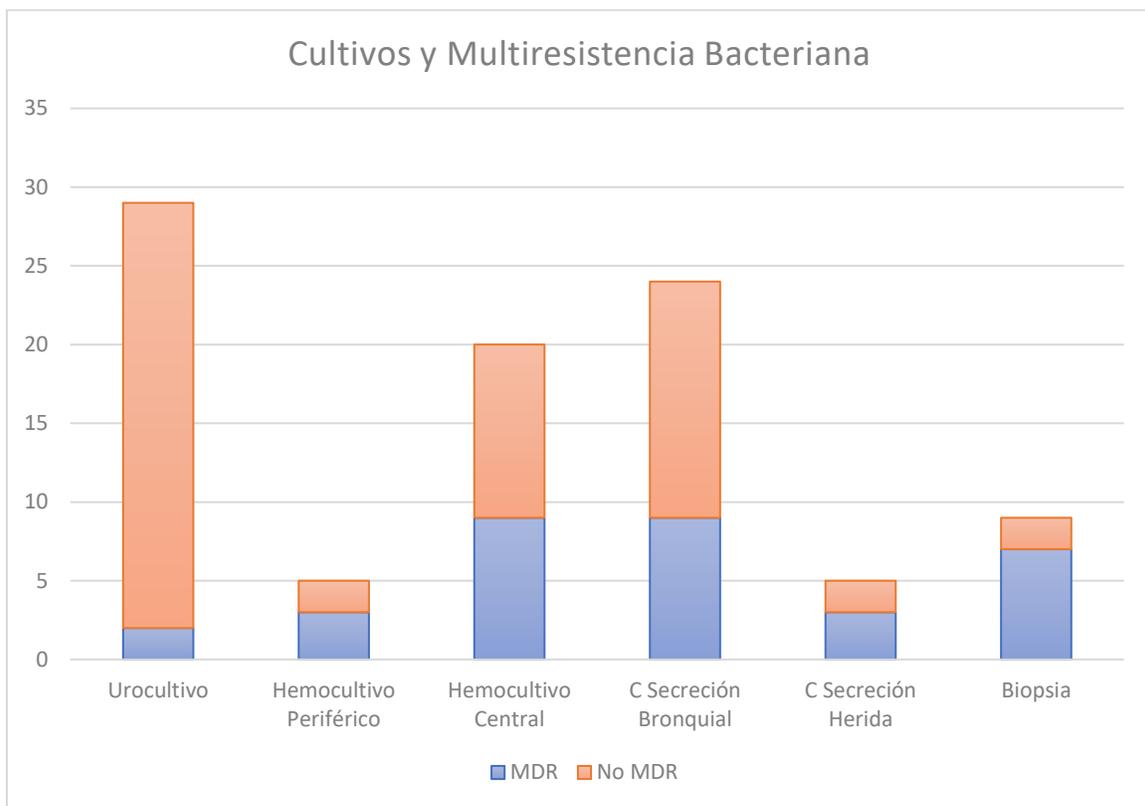


Gráfico 5. Tipos de cultivos y su relación con multiresistencia bacteriana.

Posteriormente se realizó un análisis bivariado (ver **tabla 2**); asociando las variables por grupo, de-escalación con una n= 48, escalamiento n=26 y no ajuste n=22. Las variables que fueron significativas al realizar esta asociación fueron escala SOFA con una media de 7.1 (DE 3.3) para el grupo de-escalación, media 8.8 (DE 3.1) para

los de escalación y para los de no ajuste 6 (DE 2.6) con una p .013; la mediana de días de estancia UCI en el grupo de-escalación fue de 8 (rango 4-10), escalación 10.5 (rango 6.5-18.2) y no ajuste 8 (rango 5-15) con una p .012; la proporción por motivo de egreso mostró significancia con una p 0.037 siendo en el grupo de de-escalación mayor porcentaje de pacientes egresados por mejoría y en el grupo de escalación mayor porcentaje de egresados por defunción, mientras que los egresados por máximo beneficio fueron los del grupo de escalación. La mediana de días de estancia hospitalaria fue de 20 (rango 12-24) en el grupo escalamiento, 30.5 (rango 19.5-45.2) en el grupo de-escalación, 19 (rango 11.7-30) para el grupo no ajuste, con una p .014; tipo de antibiótico destacando con mayor proporción el uso de carbapenémico, betalactámicos, cefalosporinas como los más indicados resultando un p 0.022. Tipo de microorganismo predominando Staphylococcus aureus Meticilin resistente, seguido de E. coli, entre otras con una p .003. Para patógeno MDR la proporción fue más en el grupo escalación con 18 (69.2%), de-escalación 13 (27.1%), y no ajuste 2 (9.1), con una p .010. El resto de las variables no mostraron significancia, se encuentran descritas en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado entre grupos y las características generales

	Descalamiento n= 48	Escalamiento n=26	No ajuste n=22	p
Género n, M (%)	22 (45.8)	14 (53.8)	11 (50)	.802
Edad, mediana (RIC)	54.5 (36-65.5)	48 (31.5-63)	54.5 (35.2-67)	.524
SOFA, media (±DE)	7.1 (±3.3)	8.8 (±3.1)	6 (±2.6)	.013
APACHE II, media (±DE)	15.1 (±6.1)	18.5 (±7.4)	15 (±6.0)	.188
Días estancia UCI, mediana (RIC)	8 (4-10)	10.5 (6.5-18.2)	8 (5-15)	.012
Motivo de egreso, n (%)				.037
Mejoría	27 (56.3)	8 (30.8)	13 (59.1)	

Defunción	16 (33.3)	11 (42.3)	7 (31.8)	
Máximo beneficio	5 (10.4)	7 (26.9)	2 (9.1)	
Días de inicio de antibiótico, mediana (RIC)	2 (1-3)	.5 (1-2)	.7 (1-2)	.170
Días estancia hospitalaria, mediana (RIC)	20 (12-24)	30.5 (19.5-45.2)	19 (11.7-30)	.014
Empírico, n (%)				.198
Monoterapia	18 (37.5)	12 (46.2)	14 (63.6)	
Doble terapia	26 (54.2)	13 (50)	6 (27.3)	
Triple terapia	4 (8.3)	1 (3.8)	2 (9.1)	
Tipo de antibiótico, n (%)				.022
Aminoglucósido	0	0	0	
Carbapenémico	41 (85.4)	1 (3.8)	13 (59.1)	
Cefalosporinas	0	0	3 (13.6)	
Fluoroquinolonas	1 (2.1)	0	0	
Macrólidos	0	0	0	
Glucopéptidos	0	3 (11.5)	0	
Sulfonamidas	0	0	0	
Fluconazol	0	0	0	
Betalactámicos	6 (12.5)	7 (26.9)	6 (27.3)	
Cultivo, n (%)				.146
Urocultivo	15 (31.2)	5 (19)	9 (40.9)	
Hemocultivo periférico	3 (6.2)	2 (7.7)	1 (4.5)	
Hemocultivo central	10 (20.8)	7 (26.8)	3 (13.6)	
Cultivo de secreción bronquial	12 (25)	6 (23)	6 (27.2)	
Punta de catéter	0	0	0	
LCR	1 (2.0)	1 (3.8)	1 (4.5)	
Secreción Herida	2 (4.16)	3 (11.5)	0	
Biopsia	5 (10.4)	2 (7.7)	2 (9.1)	
Sitio sepsis, n (%)				.942
Pulmonar	13 (27.1)	9 (34.6)	8 (36.4)	
Abdominal	10 (20.8)	3 (11.5)	2 (9.1)	
Tejidos blandos	25 (52.1)	13 (50)	12 (54.4)	
Microorganismo, n (%)				.003
<i>E. coli</i>	7 (19.4)	1 (2.12)	4 (30.7)	
<i>S aureus Meticilin sensible</i>	7 (19.4)	0	3 (23)	
<i>S aureus Meticilin resistente</i>	3 (8.3)	8 (17)	1 (7.6)	
<i>Streptococos B Hemolítico</i>	3 (8.3)	4 (8.5)	1 (7.6)	
<i>Klebsiella</i>	2 (5.5)	4 (8.5)	0	
<i>Pseudomonas A</i>	3 (8.3)	12 (25.5)	0	
<i>Acinetobacter</i>	0	9 (19.1)	0	
<i>Sthenotrophomona</i>	0	7 (14.8)	0	
<i>Candida spp</i>	6 (16.6)	1 (2.12)	1 (7.6)	
<i>Enterococcus</i>	3 (8.3)	0	0	

Sin desarrollo	0	0	3 (23)	
<i>Proteus</i>	2 (5.5)	0	0	
<i>Micobacterium</i>	0	1 (2.12)	0	
Patógeno MDR, n (%)	8 (22.2)	28 (59.5)	3 (23)	.010
LRA, n (%)	27 (56.3)	15 (57.7)	13 (59.1)	.052

Abreviaturas: Abreviaturas: RIC (rango intercuartil), DE (desviación estándar), M (masculino), F (femenino), HTA (hipertensión arterial), DM (diabetes mellitus), LRA (lesión renal aguda), MDR (multidrogoresistente).

DISCUSIÓN

El manejo antibiótico en pacientes sépticos es uno de los pilares de tratamiento más importantes y de las únicas intervenciones que ha demostrado impacto en la mortalidad. De acuerdo a datos de la OMS, la prescripción de antibióticos llega a ser hasta en un 40% inapropiada o innecesaria, que en pacientes con Sepsis o Choque Séptico aumenta su cifra de muertes hasta en un 67%. (8) (9) (10).

Además, en pacientes críticos, la elección del agente antimicrobiano, su dosis y duración del esquema se ve influenciada por diversos factores como estado hipercatabólico, lesión renal, fuga capilar, hipoalbuminemia, reanimación hídrica, ventilación mecánica, drenajes quirúrgicos, entre otros, representando un reto mayor para el intensivista. En la búsqueda de un uso más juicioso de los antibióticos, se han realizado diversos estudios como el de 2001 con Rello y cols donde describió la estrategia Tarragona, de manera similar la De-escalación de Antibióticos (DEA) propuesta por Kollef, que propone el ajuste oportuno del tratamiento antibiótico a un menor espectro cuando éste es posible, guiado por el resultado de los antibiogramas, el estado clínico o incluso niveles de procalcitonina. A pesar de que estas estrategias no son del todo nuevas, sigue existiendo evidencia escasa y controversial sobre su aplicación, efectividad y su impacto en la mortalidad, teniendo problemas desde la definición y criterios para realizarla, la no uniformidad en las poblaciones estudiadas, su estado clínico etc. En este estudio se buscó valorar la mortalidad y su relación con el tipo de intervención del tratamiento antibiótica de de-escalación /escalación o no ajuste de antimicrobianos. (23) (24) (25).

La mortalidad en pacientes sépticos en UCI es de aproximadamente de 20 % y 43% en aquellos con choque séptico que coincide con lo visto en este estudio con mortalidad de 45%. Enfocándonos en la evidencia acerca de DEA, un ensayo clínico realizado por Leone et al, en el que no se observaron diferencias significativa en mortalidad a los 28 días entre aquellos los pacientes en los que se realizó DEA y aquellos que no. En otros estudios observacionales concuerdan en no encontrar significancia estadística; aunque se sugirió una asociación a menor mortalidad con riesgo relativo de 0.71 e Intervalo de Confianza 95%. Sin embargo, se observó el riesgo de sesgo de inclusión ya que los pacientes que se les aplico DEA en su mayoría fueron clínicamente menos graves que en aquellos en los que no se aplicó y con ello influye en el resultado final de mortalidad. En nuestro estudio, la escala de SOFA como escala predictora de mortalidad se observó una cifra mayor en el grupo de escalación, además la gravedad clínica suele incluso tomarse en cuenta para no implementar DEA. Otra asociación importante con la DEA es con la disminución de la aparición de Multidrogoresistencia (MDR). En el estudio De Bus et al se valoró la aparición de resistencia a los antimicrobianos después de DEA en pacientes sépticos en UCI, sin encontraron diferencias significativas en la aparición de bacterias MDR al día 14; igualmente con el grupo de Leona et al encontró la aparición de bacterias MDR en el día 8, sin mostrar diferencias entre los grupos de de-escalación y aquellos sin ajuste. En nuestro estudio se encontró mayor porcentaje de Patógenos MDR en el grupo de escalación, siendo estadísticamente significativo, dentro de éstos patógenos se encontraron Pseudomona, Acinetobacter y Sthenotrophomona, dentro del grupo de escalación, mientras que en el grupo de de-escalación fue Staphylococcus metilino resistente y Klebsiella. Se debe

cuestionar la verdadera necesidad de múltiples antimicrobianos; si bien en nuestro estudio se vio mayor uso de doble esquema antibiótico tanto en el grupo de escalación como de de-escalación, en busca de ampliar tanto el espectro de la terapia y crear sinergia entre los fármacos buscando un mejor resultado clínico, mientras que en el grupo de no ajuste prevaleció la indicación de monoterapia, aunque no se vio una asociación estadísticamente significativa. (6) (23) (26)

En cuanto a los cultivos, las muestras no pueden interpretarse de la misma manera, si se toma en cuenta aquellas obtenidas de sitios estériles, por ejemplo los hemocultivos, que las obtenidas de sitios superficiales como heridas cutáneas o a través de un drenaje, siendo este un sesgo importante si no se cuenta con técnicas estandarizadas adecuadas o si el personal no es debidamente entrenado, eso sin contar el tiempo en el que el resultado se reportará, dentro de las 72 horas o incluso más, posteriores al inicio del tratamiento empírico, haciendo más cuestionable el beneficio real de ajuste o deescalamiento del antibiótico, ya que se han demostrado los beneficios de periodos cortos de antibioticoterapia, aunque en pacientes críticamente enfermos la conducta dependerá de las condiciones clínicas y factores de riesgos propios de cada paciente por ejemplo inmunodepresión o dificultad para control de la fuente. En cuanto a los resultados obtenidos de este estudio se analizó cada tipo de cultivo con el resultado antibiograma para patógenos MDR siendo más frecuente en hemocultivos centrales, cuya técnica se toma es estéril y los no MDR más frecuentemente identificado en urocultivo.(6)

CONCLUSIONES

En este estudio encontramos un porcentaje de mortalidad en choque séptico similar al reportado en bibliografía internacional, además de mayor mortalidad en pacientes con la estrategia de tratamiento antimicrobiano de Escalación (53.8%) en comparación con la de De-escalación (39.5%) y de no ajuste (50%), con una p estadísticamente significativa de 0.05.

En este estudio se incluyó de todo tipo de focos infecciosos, se puede sugerir futuros protocolos enfocados en las infecciones más comunes y con mayor mortalidad como neumonía intrahospitalaria o sepsis abdominal.

Es importante la correcta interpretación del resultado de cultivos con unidades formadoras de colonias y el antibiograma permitirá discriminar entre infección y colonización, un reporte de éste de manera oportuna dentro de los primeros 3 días ayudará a la aplicación de la estrategia DEA, reducirá el uso innecesario de antibióticos y a largo plazo de MDR, por lo que en los centros hospitalarios se deberá contar con un equipo adecuado y personal capacitado, así como la descripción detallada de la flora bacteriana y resistencias locales.

Aunque este es prometedor, es necesario mayores estudios y sobretodo el desarrollo de un protocolo para estandarizar y definir más detalladamente la estrategia de De-escalación, sobretodo como los criterios para elegir a los pacientes en los que se puede aplicar, siendo que tanto en la bibliografía reportada como en lo encontrado en este estudio, los pacientes generalmente ingresaron con un puntaje de SOFA menor además de y menor porcentaje de patógenos MDR que aquellos a los que se les escaló el esquema antibiótico.

BIBLIOGRAFIA

1. Argentino C, Intensiva DT. MANUAL DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO Herramientas teórico-prácticas para la mejora de la calidad crítico adulto.
2. Carrillo-Esper, R. Peña-Perez, C. Sosa-García JO. Sepsis: De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia. In: CONACYT CN de C y T, editor. Academia. 2015.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181–247.
4. Salud DECELA. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. 2019;22(2):213–27.
5. Rhodes A, Bs MB, Co-chair R, Evans LE, Co-chair F, Alhazzani W, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis : recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico : 2016. 2017.
6. Waele JJ De, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de - escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care : no simple answers to simple questions — a viewpoint of experts. Intensive Care Med. 2020;46(2):236–44.
7. Okeah BO, Morrison V, Huws JC. Antimicrobial stewardship and infection prevention interventions targeting healthcare- associated Clostridioides difficile and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections : a scoping review. 2021;
8. Infect RC. Antimicrobianos en Unidades de Cuidados Intensivos : Formas de administración Antimicrobial agents in Intensive Care Units : Forms of administration. 2003;80–6.
9. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF. Antimicrobial de - escalation in critically ill patients : a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). Intensive Care Med. 2019;
10. Yunquera-romero L, Márquez-gómez I. Original Adecuación de las prescripciones antimicrobianas realizadas en el área de urgencias de un hospital de tercer nivel. 2018;31(3):209–16.
11. Munck C, Sheth RU, Cuaresma E, Weidler J, Stump SL, Zachariah P, et al. The effect of short-course antibiotics on the resistance profile of colonizing gut bacteria in the ICU : a prospective cohort study. 2020;1–10.
12. Cohen J. Confronting the threat of multidrug-resistant Gram negative bacteria in critically ill patients. 2013;(November 2012):490–1.

13. Asner SA, Desgranges F, Schrijver IT, Calandra T. Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock. *Journal of Infection*. 2021;82(5):125–34.
14. Özger HS, Merve D, Erbay K. Inappropriate use of antibiotics effective against gram positive microorganisms despite restrictive antibiotic policies in ICUs : a prospective observational study. 2020;1–7.
15. J. BM; ACOMDE and R. Therapy of ventilator-associated pneumonia : the Tarragona Strategy. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2001;8–9.
16. Rello, J; Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31(10).
17. Rello J, Diaz E. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit : review of current thinking. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2005;11(5):30–8.
18. Bus L De, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, Smet K De, Tabah A. Antimicrobial de - escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure : the DIANA study. 2020;
19. Miguel H. Guías de prácticas clínicas política antimicrobiana.
20. Álvarez-lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Quintana E, Sanz-rodriguez C, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit : a prospective observational study. 2006;10(3):1–11.
21. Turza KC, Politano AD, Rosenberger LH, Riccio LM, Mcleod M, Sawyer RG. De-Escalation of Antibiotics Does Not Increase Mortality in Critically Ill Surgical Patients. 2016;17(1):48–52.
22. Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria : a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. 2020;(August):3665–74.
23. Dhaese S, van Vooren S, Boelens J, de Waele J. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1155–64.
24. Álvarez Lerma F. Therapeutic de-escalation in critical patients: A new formulation of two old strategies. *Med Intensiva*. 2005;29(8):430–3.
25. García-Luna A, Hugo Nez-Esquivel V, Villaseñor-Díaz R, Luis Y, Domínguez-Carrillo G. Artículo Original.
26. Jan IL, De J, Alexis W, Sharon T, Ignacio E, Leone MLM. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther [Internet]*. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12295583>.

ANEXOS

1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

<u>Ficha de identificación</u>	
Folio: _____	
Sexo: M__ F__	
Número de Seguridad Social: _____	
Edad: _____	
Fecha de ingreso a UCI: _____	
Fecha de egreso de UCI : _____	
Días de estancia en UCI: _____	
Días de estancia intrahospitalaria: _____	
SOFA:	APACHE:
Comorbilidades:	
-Ninguna - Hipertensión -Diabetes mellitus -ERC -Neumopatía	
-Cirrosis hepática -inmunosupresor -Oncológico: -Otras	
Tipo de Esquema antibiótico empírico:	
-Monoterapia: -Doble Esquema: -Triple Esquema	
Tratamiento Antibiótico Empírico:	
Tipo Cultivo:	Resultado de Cultivo:
Microorganismos Multirresistente:	Si_____ No_____
Estrategia de Ajuste Abx: De-escalación_____ Escalación_____ No Ajuste_____	
Tipo de Esquema antibiótico ajustado:	
-Monoterapia: -Doble Esquema: -Triple Esquema	
Tratamiento Antibiótico Ajustado:	
Día de Estancia al momento de ajuste:	
Motivo de Egreso de UCI:	
Mejoría: Limitación: Defunción:	
Mortalidad Intrahospitalaria Posterior a estancia en UCI: Si: ___ No: ___	
Día de estancia al momento de Defunción:	

ANEXO 2

Ciudad de México a 06 de Octubre del 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de especialidades del Centro médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de datos ya contenidos en los expedientes clínicos.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ” cuyo propósito es producto de tesis para mi titulación de Medicina Crítica

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Ortiz Espinoza Lizbeth Guadalupe

Categoría contractual: Residente 5 de Medicina Crítica

Investigador(a) Responsable: Felipe Sánchez Montoya

ANEXO 3

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES, PARA INVESTIGADORES/AS, Y/O COINVESTIGADORES/AS, QUE PARTICIPAN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

Ciudad de México, a 06 de Octubre del 2022

Yo **Felipe Sánchez Montoya** investigador/a del Centro de Investigación 3501 del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: **“Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ”** con Número de folio _____ provisional, y con fundamento en los Art. Artículos 2, 3, 4,5, y 6o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en materia de protección de datos personales y en la norma oficial mexicana-024-SSA3-2010 que fundamentan el presente documento. Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e.

Felipe Sánchez Montoya

Teléfono: 5721 5922, extensión 23137

Email: comfsm_2@hotmail.com

Investigador Responsable: Dr. Felipe Sánchez Montoya Médico Adscrito de Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio

Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Teléfono: 5721 5922, extensión 23137Email: intensivi@yahoo.com

Colaboradores: Lizbeth Ortiz Espinoza médico residente de segundo año, que se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en el teléfono 5724 5900, extensión 23137 (lunes a viernes de 7:00 a 13:30 horas). Su correo electrónico lizabethgpeo@gmail.com

Alejandro Esquivel Chávez. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Teléfono: 5721 5922, extensión 23137Email: intensivi@yahoo.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse al Comité de Ética de Investigación (CEI) ubicado en el primer piso del Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN la RAZA del IMSS, con domicilio en Seris y Zaachila s/n. Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco, CP.02990, Teléfono: 5557245900 ext. 23015 Correo electrónico: martin.satibanez@imss.gob.mx

ANEXO 4

Carta Autoría

Ciudad de México, 06 de Octubre del 2022.

Al firmar el presente reconocimiento de autoría, estoy de acuerdo con la tesis enviada para su revisión al Comité de Investigación (CI) (3501) y al Comité de Ética en Investigación (CEI) (35018), de la Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Respondo por la autoría propia y acepto la de los demás investigadores, mujeres y hombres, por haber contribuido sustancialmente en la revisión y en la elaboración del proyecto de investigación con título **“Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ”** y número de registro _____.

Recordando que el investigador principal: “Será directamente responsable de los aspectos científicos y éticos de la investigación propuesta. Art.13 y 14, así como en los Art. 100, 109,111, y 112. De la Ley General de Salud en México. Y de someter al CI y al CEI la solicitud de evaluación.

Orden de Autoría	Nombre Completo	Matrícula	ORCID	Firma
A	Dr. Felipe Sanchez Montoya	99369226		
B	Dra. Lizbeth Gpe Ortiz Espinoza	991443189		
C	Dr. Alejandro Esquivel Chávez	116778348		

Este reconocimiento de autoría se llevó a cabo en la Ciudad de México el día 06 de Octubre del 2022.

ANEXO 5

Carta de Confidencialidad.

Carta de confidencialidad Asesor de proyecto de investigación.

Ciudad de México a 06 de Octubre del 2022.

Manifiesto que, como Asesor de proyecto de investigación, no tengo interés personal, laboral, profesional, familiar o de negocios que puedan afectar el desempeño independiente e imparcial en emitir una opinión en los protocolos de investigación que me designen.

Conste por el presente documento que Yo: **Dr. Felipe Sanchez Montoya**, en mi carácter **Medico No Familiar** que como consecuencia de la labor que desempeño en **Unidad de Cuidados Intensivos, UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza**, participare como Asesor del Proyecto de investigación **“Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ”** y Numero De Registro _____ teniendo acceso al o (los) protocolos de investigación que se realizara en el Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de SIRELCIS con mi ID y contraseña personal e intransferible.

Me comprometo indefinidamente a:

1. Mantener la reserva y confidencialidad de dicha información.
2. No divulgar a terceras personas físicas o morales el contenido de la información.
3. No usar la información directa o indirectamente en beneficio propio o de terceros, excepto para cumplir a cabalidad mis funciones relacionadas al cargo que desempeño.
4. No revelar total ni parcialmente a ningún tercero la información obtenida como consecuencia directa o indirecta de las conversaciones a que haya habido lugar.
5. No enviar a terceros, archivos que contengan la información precisada del CEI o establecimiento a través de correo electrónico u otros medios a los que tenga acceso, sin la autorización respectiva.
6. Fomentar el comportamiento ético en los becarios a asesorar en proyectos de investigación.
7. Revisar con las herramientas electrónicas existentes la ausencia de plagio en la tesis a asesorar.
8. En general, guardar reserva y confidencialidad de los asuntos que lleguen a mi conocimiento con motivo del trabajo que desempeño y en específico a la información precisada.

En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen.

Dr. Felipe Sánchez Montoya
Asesor de Tesis

ANEXO 6

Carta de No Conflicto de Interés

Ciudad de México., a de octubre de 2022

Conflicto de interés: Cualquier circunstancia o situación en la que el juicio profesional o la integridad de las acciones de un individuo o de la institución respecto a un interés primario se ve indebidamente afectado por un interés secundario, los cuales pueden ser financieros o personales, como el reconocimiento profesional, académico, concesiones o privilegios a terceros (ONU).

Nombre del proyecto de investigación: “Asociación entre la Estrategia de De-Escalación de Antimicrobianos y Mortalidad en Pacientes Sépticos en una Unidad De Cuidados Intensivos de Tercer Nivel ”” y número de registro: _____.
 Responda a las preguntas concernientes a usted y a sus “familiares directos”. Este formato pretende identificar y abordar los conflictos de intereses, existentes y potenciales.

Tengo algún conflicto de interés que reportar	SI	NO
Si tiene algún conflicto, especifique cuál		X
Relación directa con la Investigadora o Investigador o sus colaboradores		X
Relación profesional directa con los derechohabientes que participan en el estudio		X
Algo que afecte su objetividad o independencia en el desempeño de su función		X

Si usted contestó afirmativamente a cualquiera de las preguntas formuladas arriba, por favor proporcione los detalles:

Declaro bajo protesta de decir verdad que la información señalada es correcta.

En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen.

 Dr. Felipe Sánchez Montoya Asesor del proyecto de investigación.