

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES**  
**POSTGRADO DE TERAPIA INTENSIVA**  
**MENCION MEDICINA CRITICA ADULTOS**

**SUPERVIVENCIA EN SEPSIS RELACIONADA CON EL USO DE  
ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA Y DROGAS VASO ACTIVAS EN  
EMERGENCIA UCI. HTCS-IVSS, MÉRIDA 2018**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**SURVIVAL IN SEPSIS RELATED TO THE USE OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC  
THERAPY AND VASOACTIVE DRUGS IN EMERGENCY ICU. HTCS-IVSS,  
MERIDA 2018**

**Trabajo Especial de Grado Para Optar al Título De Médico Especialista En  
Medicina Crítica**

**AUTOR: Dr. Jesús Velásquez**

**TUTOR: Dr. Jesús Becerra**

**ASESOR ESTADISTICO: Lcda. Sandra Rivera**

**Mérida, noviembre 2018**

**SUPERVIVENCIA EN SEPSIS RELACIONADA CON EL USO DE  
ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA Y DROGAS VASO ACTIVAS EN  
EMERGENCIA UCI. HTCS-IVSS, MÉRIDA 2018**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO  
CIRUJANO: JESUS ALBERTO VELASQUEZ GONZALEZ, CI: 5.596.626 ANTE  
EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE LA UNIVERSIDAD DE MEDICINA DE LA  
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MERITO PARA LA  
OBTENCIÓN DEL GRADO DE ESPECIALISTA EN TERAPIA INTENSIVA  
MENCION MEDICINA CRITICA ADULTOS.**

**AUTOR: Dr. Jesús Alberto Velásquez González**

**Médico Internista.**

**TUTOR: Dr. Jesús Becerra**

**Especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica I.A.H.U.L.A.**

**Profesor de la Universidad de los Andes**

**Adjunto a la Unidad de Cuidados Intensivos**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**Lcda. Sandra Rivera**

**Licenciada en Enfermería**

**Lcda. En Educación Mención Matemática**

**Profesora de la Universidad de los Andes**

**Escuela de Enfermería: Estudio y comprensión de la población (Demografía,  
Bioestadística y Epidemiología)**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios el gran creador de toda obra. A la ilustre Universidad de los Andes, donde aprender es arte, ciencia y fe. A la Dirección de Postgrado de la Facultad de Medicina, soporte de progreso para el cambio, a los profesores Mario Bonucci, Norka Vilorio, Lourdes Calderón y Sandra Rivera, su aporte profesional con la cordialidad dispensada fue fundamental para la culminación de este estudio, gracias a todos por compartir el entusiasmo para realizar este trabajo.

### **Dedicatoria:**

A mis padres Rita Elena y Onofre de Jesús, sus ilusiones continúan impulsando esta vocación de servicio para aliviar el dolor de la enfermedad.

## INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
INDICE.....	6
INDICE DE TABLAS.....	7
INDICE DE GRÁFICOS.....	8
RESUMEN.....	9
SUMMARY.....	10
ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.....	11
GLOSARIO.....	12
INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO I.....	15
EL PROBLEMA.....	15
1.1 Justificación e importancia del problema.....	15
1.2 Factibilidad.....	15
1.3 Hipótesis.....	16
1.4 Objetivos de la investigación.....	16
1.4.1 Objetivo General.....	16
1.4.2 Objetivos Específicos.....	16
CAPITULO II.....	17
MARCO TEÓRICO.....	17
2.1 Antecedentes bibliográficos.....	17
2.2 Bases teóricas.....	18
CAPITULO III.....	37
DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	37
3.2 Población de estudio.....	37
3.3 Criterios de inclusión.....	37
3.4 Operacionalización de variables.....	37
3.5 Métodos de recolección de datos .....	38
3.6 Análisis estadístico.....	38

<b>CAPITULO IV.....</b>	<b>39</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>50</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1:</b> Criterios diagnósticos de sepsis	32
<b>Tabla 2:</b> Valoración imagenológica en sepsis	33
<b>Tabla 3:</b> Antibióticos recomendados en infección intraabdominal	35
<b>Tabla 4:</b> Supervivencia en Sepsis relacionada con el uso de Antibioticoterapia Empírica y Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018	39

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE DE GRAFICOS

	<b>Pág.</b>
<b>Gráfico 1:</b> Supervivencia en Sepsis relacionada con el uso de Antibioticoterapia Empírica en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018	<b>40</b>
<b>Gráfico 2:</b> Riesgo de Muerte por Sepsis asociada con el uso de Antibioticoterapia Empírica en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018	<b>41</b>
<b>Gráfico 3:</b> Supervivencia en Sepsis tratada con Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018	<b>42</b>
<b>Gráfico 4:</b> Riesgo de Muerte por Sepsis tratada con Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018	<b>43</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESUMEN

### **SUPERVIVENCIA EN SEPSIS RELACIONADA CON EL USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA Y DROGAS VASO ACTIVAS EN EMERGENCIA UCI. HTCS-IVSS, MÉRIDA 2018**

**Dr. Jesús Alberto Velásquez González**

Sepsis es causa frecuente de ingreso en emergencia-UCI, con un incremento en la incidencia y prevalencia a nivel mundial, y mortalidad entre 30-50%. **Material y métodos:** Se observaron 29 pacientes ingresados en Emergencia-UCI HTCS-IVSS Mérida, del 1/1 al 18/10 2018, con sepsis sin enfermedad de base terminal evaluados por especialistas de Medicina Crítica. Los datos fueron tomados directamente de las historias médicas, durante las primeras 72 horas de ingreso, en formato de recolección con información completa de tratamiento, antibioticoterapia empírica, drogas vasoactivas, fecha-hora de ingreso, fecha-hora de muerte, y datos de identificación, fue transcrita en Excel Office 2016 y analizada con programa IBM-SPSS 25. **Objetivo:** Explorar si la supervivencia en sepsis está relacionada con el momento de inicio de la antibioticoterapia empírica y las drogas vasoactivas **Resultados:** N: 29, 29-96 años,  $\bar{X}$ : 70,  $\pm 20$ ; masculinos 34.4%, femeninos 65.5%, supervivencia 24-48 horas 0.818, mortalidad 0.182. Sin administración antibióticos *pi* hombres descendió en 2 horas 0.70 a 0.60, mujeres 0.86 a 0.76, a 72 horas mujeres mantienen supervivencia 0.08, hombres no sobreviven, r: 0.66, EE: 1.1,  $p < 0.0001$ , NC: 97%. Primeras 2 horas sin drogas vasoactivas, *pi* bajo en mujeres de 0.86 a 0.76, hombres de 0.70 a 0.60; mujeres menor supervivencia 48 a 72 horas, r: 0.64, EE= 1,  $p < 0.0001$  **Conclusión: Sin administración de antibióticos mujeres sobreviven 24 horas más. La supervivencia es mujeres es menor sin drogas vasoactivas. Gold standard inicio de antibióticos dos horas.**

**Palabras clave:** Sepsis, supervivencia, antibióticos, drogas vasoactivas.

## SUMMARY

### **SURVIVAL IN SEPSIS RELATED TO THE USE OF EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY AND VASOACTIVE DRUGS IN EMERGENCY ICU. HTCS-IVSS, MERIDA 2018**

**Jesús Alberto Velásquez González, MD**

Sepsis is a common cause of admission to emergency-ICU, with an increase in the incidence and prevalence worldwide, and mortality between 30-50%. **Material and methods:** Were 29 patients admitted to emergency-UCI HTCS-IVSS Merida, from 1/1 to 18/10 2018, in clinical situation of sepsis without underlying terminal disease evaluated by medical personnel of medical criticism. Data of each patient were taken directly from medical histories, during the first 72 hours of income, in format of gathering complete information on sheet treatment, empirical antibiotic therapy, vasoactive drugs, date and time of income, date and time of death, and complete identification data, was transcribed in Excel Office 2016 and analyzed with SPSS-MBI 25 program. **Objective:** Explore if sepsis survival is related to the time of onset of empirical antibiotic therapy and vasoactive drugs. **Results:** N: 29, 29-96 years,  $\bar{X}$ : 70,  $\pm 20$ ; male 34.4%, female 65.5%, 24-48 hours mortality 0.818, survival 0.182. No management antibiotics survival men descended in 2 hours 0.70 to 0.60, women 0.86 to 0.76, women maintain survival 72 hours in 0.08, men do not survive,  $r$ : 0.66, SE: 1.1,  $p < 0.0001$ , CN: 97%. First 2 hours without vasoactive drugs,  $pi$  low in women from 0.86 to 0.76, men of 0.70 to 0.60; women lower survival 48 to 72 hours,  $r$ : 0.64,  $p < 0.0001$  **Conclusion: Without antibiotics women survive 24 hours more. Survival is women is less no vasoactive drugs. Gold standard to start antibiotics two hours.**

**Key words:** Sepsis, survival, antibiotics, vasoactive drugs.

## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

**ANOVA:** Analysis of variance

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**CARS:** Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria

**DE:** Desviación Estándar

***di:*** Número de Eventos

**DOM:** Disfunción Orgánica Múltiple

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno

**FOM:** Falla Orgánica Múltiple

**HTCS:** Hospital Tulio Carnevali Salvatierra

**IBM:** International Business Machines

**IVSS:** Instituto Venezolano Seguros Sociales

**MARS:** Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Mixta

**MODS:** Multiple Organ Dysfunction Score

***ni:*** Número en Riesgo

**PaO<sub>2</sub>:** Presión Arterial de Oxígeno

**PCT:** Procalcitonina

***pi:*** Supervivencia

**PIB:** Producto Interno Bruto

***qi:*** Mortalidad

**RL:** Regresión Logística

***si:*** Supervivencia acumulada

**SIRS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

**SPSS:** Programa Estadístico de Ciencias Sociales

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

## **GLOSARIO**

**Análisis de Supervivencia:** Método estadístico para analizar datos de supervivencia cuando hay observaciones esperadas.

**Análisis de Varianza:** Procedimiento estadístico que determina si hay o no cualquier diferencia entre dos o más grupos de sujetos en uno o más factores.

**Antibioticoterapia empírica:** Indicación intuitiva de antibióticos en sospecha de procesos infecciosos sin agente causal demostrado por aislamiento o cultivo.

**Drogas vasoactivas:** Fármacos simpaticomiméticos para tratar la hipotensión.

Método del límite de producto de Kaplan-Meier: Método para analizar la supervivencia para observaciones esperadas. Usa tiempos de supervivencia exactos para los cálculos.

**Función de Riesgo:** Probabilidad de que una persona muera en cierto intervalo de tiempo, dado que la persona ha vivido hasta el inicio de ese intervalo. Su recíproca es la media es la media del tiempo de supervivencia.

## Introducción

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en las emergencias y unidades de cuidados intensivos (UCI) debido a múltiples factores, destacándose el envejecimiento poblacional, el mayor número de procedimientos quirúrgicos e invasivos practicados cotidianamente y todas las afecciones asociadas con inmunodepresión, como quimioterapia, radioterapia, enfermedades y situaciones vinculantes con la disfunción del sistema inmunitario. A pesar de los avances tecnológicos y terapéuticos, se ha presentado a nivel mundial un incremento en la incidencia y prevalencia de sepsis, cuyos alcances son epidémicos. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, continúa siendo una causa frecuente de muerte tanto en países de alto PIB como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis. Se estima que a nivel global cada tres segundos alguien muere por sepsis. Es importante mencionar que la sepsis causa la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto. La sepsis es subdiagnosticada a pesar de ser bien conocidos sus mecanismos fisiopatológicos y manejo integral entre el personal de áreas críticas, lo que se traduce en un manejo y reporte sanitario inadecuados. La sepsis se conceptualiza como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección donde, de acuerdo con los polimorfismos genéticos y su impacto en la inmunidad innata, se presentan diferentes patrones de evolución basados en la disfunción endotelial, coagulopatía de consumo y fallo de microcirculación, que son el fundamento fisiopatológico de esta grave enfermedad, manifestándose de acuerdo con su impacto en las funciones orgánicas. A pesar del desarrollo de los conocimientos sobre sepsis, aún prevalece la falta de información sobre los factores de supervivencia en esta enfermedad en los diferentes grupos médicos involucrados en su manejo. Por lo anterior y por el gran interés del autor en la sepsis, resultado de su práctica cotidiana, y con base en la elevada prevalencia de sepsis en nuestro país, se diseñó este estudio con el objetivo de explorar si la supervivencia

en sepsis está relacionada con el momento de inicio de la antibioticoterapia empírica y las drogas vasoactivas. La realización de esta investigación ayudará a unificar criterios y a desarrollar políticas institucionales e intrahospitalarias dirigidas al diagnóstico y el tratamiento temprano y oportuno de la sepsis, que de seguro tendrán un impacto en la supervivencia de los enfermos, considerando que el tiempo es una función orgánica. Existe en la actualidad un importante movimiento a nivel mundial, multi institucional, dirigido por diferentes organizaciones sin fines de lucro entre las que destacan la Alianza Global contra la Sepsis, el Día Mundial contra la Sepsis, la Campaña para Incrementar la Sobrevida en Sepsis y la Federación Mundial de Sociedades de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos en Adultos y Pediátrica, que tienen por objetivo mejorar la difusión, prevención, supervivencia, diagnóstico y tratamiento tempranos, acceso a una adecuada y completa atención médica y rehabilitación, investigación, registro sanitario y financiamiento de la sepsis.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Capítulo I. El problema

### 1.1 Justificación e Importancia del problema

En los hospitales públicos de Venezuela los recursos humanos, de infraestructura, dotación de equipos e insumos dependen del presupuesto asignado por el estado para la eficaz y eficiente atención de los usuarios ingresados en instituciones dispensadoras de asistencia médica. El hospital Tulio Carnevali Salvatierra es una dependencia del Instituto Venezolano Seguros Sociales que cuenta con servicio de Emergencia y Unidad de Cuidados Intensivos, donde la demanda de los enfermos supera la oferta presupuestada y la logística planificada, creando una situación en las áreas críticas de selección por criterio de gravedad, colocando al médico intensivista ante el reto de diagnosticar e indicar tratamientos empíricos en pacientes con sepsis; enfermedad con una letalidad elevada de no iniciarse un plan terapéutico adecuado y oportuno, entre los cuales generalmente se debe elegir un esquema de amplia cobertura con antibióticos y un buen soporte hemodinámico incluyentes de drogas vasoactivas. Las salas de Emergencia y Terapia Intensiva cuentan con recursos limitados por lo que es importante poder detectar clínicamente este tipo de condición séptica en los pacientes admitidos, siendo una situación considerada grave, con afectación sistémica y un alto riesgo de muerte; es el propósito del autor evaluar **el uso de los antibióticos empíricos y las drogas vaso activas como factores relacionados con la supervivencia en sepsis**, partiendo de la siguiente pregunta de investigación: Cual es la posibilidad de sobrevivir de los pacientes antes de las 72 horas de haber ingresado con diagnóstico de sepsis al servicio de emergencia o UCI, si el inicio de los antibióticos y las drogas vasoactivas es extemporáneo.

**1.2 Factibilidad:** Los recursos que se requirieron para realizar la presente investigación fueron fundamentalmente el acceso logístico a la historia médica de los individuos ingresados con diagnóstico de sepsis a Emergencia o UCI del

Hospital Tulio Carnevali Salvatierra del IVSS desde el día 01/01/2018 hasta el 18/10/2018. Los aspectos relacionados con la papelería, los equipos informáticos y programas estadísticos fueron aportados por el investigador principal. En cuanto a los aspectos éticos del estudio, en todo momento se garantizó el anonimato de los pacientes que formaron parte de la investigación.

### **1.3 Hipótesis:**

“Si la supervivencia en sepsis está relacionada con el uso de antibioticoterapia empírica y drogas vasoactivas; entonces los pacientes sépticos tratados con estos medicamentos tendrán mayor supervivencia y un menor riesgo de muerte durante las 72 horas de haber ingresado al Departamento de Emergencia UCI del HTCS-IVSS, Mérida desde el 1 de enero hasta el 18 de octubre 2018”.

### **1.4 Objetivos de la Investigación**

#### **1.4.1 Objetivo General:**

Explorar la supervivencia en sepsis relacionada con el uso de antibióticos empíricos y drogas vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018

#### **1.4.2 Objetivos Específicos:**

1. Determinar la Supervivencia en sepsis relacionada con el uso de antibioticoterapia empírica en pacientes ingresados en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018
2. Establecer el riesgo de muerte por sepsis asociada con antibioticoterapia empírica en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018
3. Determinar la supervivencia en sepsis tratada con drogas vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018
4. Establecer el riesgo de muerte por sepsis tratada con drogas vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018

## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1 Antecedentes Bibliográficos

Polo Torres, C. (2018) Colombia. Describió la tesis “Supervivencia a los 7, 30, y 90 días del paciente con sepsis y shock séptico según el balance hídrico a las 72 horas de ingreso a UCI de gestión salud IPS de Cartagena de Indias entre junio y mayo 2016-2017. Estudio de tipo observacional, descriptivo, población 109 individuos, edad  $\bar{X}$ :58.8,  $\pm$ 23.9 años. Conclusión: Menor mortalidad a los 7, 30 y 90 días (supervivencia) en pacientes con BH adecuado a las 72 horas comparados con los pacientes con BH inadecuado.<sup>1</sup>

Sánchez Araujo, W. (2016) España. Supervivencia en mayores de 60 años por uso prolongado de ventilación mecánica con sepsis respiratoria Hospital Arzobispo Loayza 2015-2016. Estudio observacional descriptivo, N= 103 sujetos mayores de 60 años. Conclusión: Los gérmenes asociados, pueden contribuir a perpetuar la enfermedad o generar otros medios infecciosos, que aumenten los riesgos de enfermedades intrahospitalarias.<sup>2</sup>

Genga, K. Russell J. (2017) Canada. Actualización de la Sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos. Antibióticos en infusión continua vs antibióticos intermitentes. Estudio tipo Meta analisis. N= 170. Conclusión: Mayor supervivencia significativa en grupo de administración continua de antibióticos.<sup>3</sup>

Pérez Losada, M. (2016) España. Identificación de marcadores del pronóstico de sepsis en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, estudio tipo observacional, descriptivo. N= 104. Conclusión: Niveles de citocinas de las respuestas Th1, Th2 y Th17, mejoran la predicción del pronóstico de mortalidad y falla multi orgánica en 72 horas.<sup>4</sup>

García, Mónica. (2016) España. Estudio metabolómico en pacientes diagnosticados de sepsis grave y shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos. Estudio tipo observacional, descriptivo. N= 67. Conclusión: Los pacientes con mal pronóstico presentaron valores más altos de etanol, glucosa y hipurato, y, niveles más bajos de metionina, glutamina, arginina y fenilalanina.<sup>5</sup>

Bonilla, R. (2015) Nicaragua. Incidencia de sepsis en pacientes de la UCI, HCRH enero-diciembre 2013. Estudio transversal descriptivo, N= 14. Conclusión: Con protocolo de tratamiento adecuado 57.1 %, egresaron vivos 71.4%.<sup>6</sup>

Martín Velasco, M. (2010) España. Utilidad de los niveles sanguíneos de la metaloproteasa-9 y del inhibidor tisular de metaloproteasa-1 como marcadores del pronóstico de los pacientes con sepsis. Estudio observacional, descriptivo (longitudinal) multicéntrico, N= 192. Conclusión: Mayores niveles de inhibidor tisular de metaloproteasa (TIMP)-1, asociados con la mortalidad en la regresión logística y son un nuevo marcador pronóstico.<sup>7</sup>

## **2.2 Bases Teóricas**

### **2.2.1 Definiciones**

El término sepsis se origina del vocablo griego *sepo* que significa putrefacción, dicho término se utilizó antes de relacionarse a la infección microbiana. Hipócrates se refirió a “sepsis” para el fenómeno de putrefacción, con descomposición y formación de pus. El termino choque viene del francés, “colisionar con” y empezó a usarse en el año 1700, sin distinguir una causa específica.<sup>8</sup> Se define síndrome séptico al conjunto de signos-síntomas desencadenados por un fenómeno infeccioso caracterizado por una respuesta deletérea y exagerada, generalmente atribuida a una excesiva liberación de citocinas y mediadores de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). Es un proceso fisiopatológico complejo, continuo, altamente individualizado y dinámico en donde existe interacción entre patógeno y huésped; por parte del patógeno participan sus diferentes factores de virulencia y cantidad del inóculo; por el huésped participan fenómenos como la respuesta neuroendocrina, las señales proinflamatorias y antiinflamatorias, las

apoptósicas y los elementos de la coagulación, situación ésta que de no ser controlada generará en disfunción orgánica múltiple (DOM), falla orgánica múltiple (FOM) y muerte <sup>8, 9</sup>. La sepsis es la respuesta sistémica a la infección, se define en términos generales como el espectro más grave de un proceso infeccioso. En 1991 se llevó a cabo un consenso mundial con la participación de la Sociedad Estadounidense de Cuidado Crítico y de Cirugía del Tórax, se definió el SIRS y los diferentes componentes de la sepsis; se aclararon los términos sepsis, sepsis severa, choque séptico y se dejó clara la definición del componente de DOM. Dichas definiciones se revisaron en el año 2001 donde además del SIRS para explicar el fenómeno infeccioso se adicionaron variables generales, inflamatorias, hemodinámicas y variables de DOM. El SIRS no es específico de infección; otras patologías, muy comunes en Emergencia-UCI pueden debutar con respuesta inflamatoria sistémica y no necesariamente tratarse de una patología infecciosa, a saber: pancreatitis, trauma, quemaduras, hemorragia gastrointestinal y otras como infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, síndrome de embolia grasa, insuficiencia suprarrenal aguda, diuresis forzada, reacciones transfusionales y embolismo de líquido amniótico.<sup>10</sup> La guía de la SSC (2008) refería que la definición de sepsis debía cumplir obligadamente los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado con foco infeccioso sospechado o confirmado, lo que abarcaba a un gran número de pacientes que cumplirían la definición. Las guías publicadas en 2013, ha cambiado la definición eliminando al SIRS y definiendo a la sepsis como un foco infeccioso sospechado o confirmado asociado con por lo menos alguna de las variables sistémicas inflamatorias, hemodinámicas, de disfunción de órganos, o hipoperfusión tisular propuestas en la nueva guía, lo cual amplía el universo de pacientes que cumplirán la definición y por tanto tendrán que ser incluidos o diagnosticados como pacientes con sepsis.

Concepto PIRO: El síndrome séptico se manifiesta de manera distinta en cada individuo afectado, un mismo germen infeccioso puede ser modulado por el sistema inmunológico de un huésped determinado, pero ese mismo germen puede generar rápidamente un síndrome de DOM en otro individuo y, ante tal situación,

se ha llegado a concluir que la sepsis no es un *continuum* sino un conjunto de variables, algunas modificables y otras no, ante dichas situaciones se realiza una estadificación, identificando a la vez marcadores de severidad que buscan implementarse. El concepto PIRO busca analizar y evaluar las diferentes variables de manera individual, objetivando el diagnóstico y manejo de la sepsis.<sup>11</sup>

P: predisposición genética. Donde son analizadas variables como la genética, la cultura, enfermedades previas, edad y sexo.

I: infección. En él básicamente se analiza el sitio de infección y extensión. En este ítem se analiza el resultado de los cultivos, el tipo de microorganismo aislado, la sensibilidad a los antibióticos y las diferentes imágenes que para ubicar el sitio de infección se necesitan.

R: respuesta del huésped a la infección. Esta respuesta puede ser atenuada por el sistema inmunológico o exagerada en cuestión de horas en donde lo característico es la falla a la respuesta que el sistema inmunológico realiza tratando de bloquear el fenómeno inflamatorio. Se analiza entonces la presencia de SIRS, respuesta antiinflamatoria compensatoria y respuesta antagónica mixta, los diferentes marcadores y cambios hemodinámicos que esos marcadores de la inflamación generan, inducido lógicamente por las diferentes citocinas que participan en el fenómeno de sepsis.

O: falla orgánica multisistémica. En este ítem se evalúa además del monitoreo hemodinámico y las diferentes definiciones del síndrome DOM, escalas de severidad como el APACHE, el SOFA y el MODS con sus diferentes marcadores.

Este concepto se aproxima a un enfoque más individualizado con respecto al diagnóstico de evolución y pronóstico del proceso séptico en general.<sup>12</sup>

### **2.2.2 Reseña histórica**

Desde que el *homo sapiens-sapiens* pobló la tierra hace tres millones de años, siempre ha tenido el riesgo de morir por infección, su estilo de vida predador en las llanuras africanas y la pérdida de su vello corporal fueron factores de riesgo para lesiones y cortaduras en la piel que generaban infecciones. Este problema se

exacerbó cuando el hombre dejó su vida nómada y comenzó a sembrar plantas y domesticar animales. Inició entonces la vida en sociedad, se multiplicaron y aparecieron problemas de salud pública como el mal manejo de las excretas y basuras, aparecieron las epidemias, zoonosis, infestación de roedores y mutación de infecciones que inicialmente enfermaban a animales y que después generaron enfermedades en el hombre.<sup>13</sup> Hacia el año 1493 se presentó la epidemia de sífilis vivida en Europa, específicamente en Italia. Fracastorius escribió el poema *Syphilissive de morbo gálico* (1530), donde explicó una enfermedad que denominó sífilis a causa del nombre del protagonista (Sifilo) y en su texto “*De Contagione*” (1546) describió la primera gran epidemia documentada en la literatura y en los libros de historia. El autor se anticipó a la explicación de los mecanismos de contagio, habló hipotéticamente sobre las pequeñas partículas o esporas que se transmitían persona a persona y que generaban infección.<sup>13</sup> Ignaz Semmelweis, obstetra húngaro, usó en 1847 el método epidemiológico para demostrar que el simple hecho de lavarse las manos con solución a base de cloro prevenía la fiebre puerperal. Esto sucedió antes que la teoría germen-enfermedad fuese elaborada y aceptada por lo que su hipótesis fue refutada y rechazada. Él narró que en las manos de los obstetras estaba la causa de la fiebre puerperal. Por causa del rechazo de sus postulados entró en terrible depresión y murió en un hospital psiquiátrico; la causa de su muerte: sepsis de tejidos blandos secundaria a heridas y cortaduras en sus extremidades tratando de escapar de dicho asilo.<sup>13</sup> John Snow (1813-1858), cirujano británico, fue el primero en proponer que el cólera era transmitido por el agua y los alimentos contaminados. Descubrió además el foco de infección, en un tanque de agua contaminado; sorprendiendo en su tiempo al aislar el foco contaminante y reducir asombrosamente la epidemia.<sup>13</sup> Aparece la teoría “germen-enfermedad” por Luis Pasteur, quien además desarrolló técnicas de esterilización y pasteurización de la leche y sus productos disminuyendo así la contaminación de dichos alimentos. Por la misma época se desarrollaron los bosquejos de las vacunas (ántrax y rabia).<sup>13</sup> Joshep Lister promulgó la esterilización de los equipos usados en cirugía, así como el uso de ropa quirúrgica para prevenir la infección. Koch describió el proceso natural de la infección e

identificó el bacilo *anthracis*; la micobacteria tuberculosis y *Vibrio cholerae*. Paul Ehrlich (1854-1914) comenzó a hablar de inmunidad pasiva-activa y su actividad contra la infección. Desarrolló técnicas para titular anticuerpos y creó el primer quimioterapéutico para la sífilis (compuesto 606 salvarsan). Richard Pfeiffer habló por primera vez del principio endotóxico de las bacterias gramnegativas y su rol como toxina letal.<sup>13</sup> Las guerras que ha vivido la humanidad tienen una relación con la historia de la sepsis. Gerhard Damagk (1895-1964) descubrió un tratamiento efectivo para la gangrena gaseosa, enfermedad muy común en la Primera Guerra Mundial. Analizó el potencial terapéutico de las sulfas como agente antibacteriano (Prontosil) a la que denominó “la droga maravillosa”. Dicha molécula sirvió para la evolución de los medicamentos antituberculosos.<sup>13</sup> Alexander Fleming descubrió la lisozima, péptido antimicrobiano del sistema inmune innato y en 1928 demostró el potencial antibacteriano del *penicillium notatum*. Elie Metchnikoff describió los procesos de fagocitosis y defensa celular. Sir William Osler (1849-1919) fue el primero en apreciar que la muerte por infección sistémica (sepsis) era resultado de una exagerada y desordenada respuesta del hospedero inducida por el patógeno.<sup>13</sup>

### **2.2.3 Epidemiología**

La sepsis severa y el choque séptico son de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Así aparece documentado en el estudio prospectivo EPISEPSIS, realizado en países como Francia, Australia, Nueva Zelanda y Gran Bretaña. Dicho estudio mostró una incidencia de 51 a 100 casos por 100.000 habitantes; aunque dejaron claro que dicha situación varía de región en región.<sup>9</sup> En Estados Unidos (EU) en el periodo 1979-2000 se evidenció un incremento anual de la incidencia de sepsis de 8.7%, es decir, de 82.7 casos por 100.000 habitantes, a casi 240.4 por 100.000 habitantes. Sin embargo, el aumento de la incidencia no impactó en el aumento de la mortalidad, por el contrario, se demostró una disminución de la mortalidad intrahospitalaria de 27.8 a 17.9%.<sup>14</sup> En Francia, en 22 hospitales durante 1992-2000 hubo un aumento de la incidencia de choque séptico, incrementando de 8.2 por 100 admisiones en 1993 a 9.7 por 100

admisiones en el 2000.<sup>15</sup> Está demostrado que las infecciones en UCI se producen por microorganismos multirresistentes, afectando a más de 20% de los pacientes, lo que resulta en una mortalidad mayor al 30% generando altos costos. Lo preocupante es que las infecciones extrahospitalarias están presentando igualmente patrones microbiológicos de alta resistencia (*S. aureus* meticilinoresistente de la comunidad, bacterias gramnegativas inductoras de betalactamasa de espectro extendido).<sup>16</sup> El estudio EPIC II evaluó 14.414 pacientes en 1265 UCI en 75 países. En este estudio se encontró que 51% de los pacientes estaban infectados y 71% estaba recibiendo antibióticos. La infección más frecuente fue la de origen respiratorio 64%. Los cultivos fueron positivos en 70% de los casos. De este aislamiento microbiológico 62% de los casos fueron microorganismos gramnegativos, y grampositivos en 47%, hubo aislamiento de hongos en 19% de los casos.<sup>17</sup>

En Estados Unidos se han llevado a cabo tres estudios epidemiológicos a gran escala, los cuales han informado incidencia de sepsis, basándose en la metodología de la *Clasificación Internacional de Enfermedades novena edición* (CIE-9), para los principales diagnósticos de alta del hospital; las bases de datos están vinculadas con las bases de datos de la población estatal y nacional del censo en el mismo año, a fin de generar la incidencia basada en la población, con el propósito de identificar los casos con sepsis grave. Los investigadores seleccionaron todos los casos con infección bacteriana o fúngica y diagnóstico de disfunción orgánica aguda que concordaban con los criterios de la CIE-9, que cumplían las definiciones estándar de sepsis y sepsis grave. Martin calculó que la incidencia de sepsis era de 240 casos por 100.000 habitantes, Dombrovskiy de 134, mientras que Angus calculó una incidencia de 300 casos. La tasa de mortalidad informada en estos estudios fue similar, y se determinó en 37.7% para los casos de sepsis grave.<sup>9, 18, 19</sup>

En Europa Alberti informó que de 14.364 pacientes admitidos en servicios de cuidados intensivos europeos y canadienses, 2124 casos correspondieron a sepsis grave, una tasa de 14.7%, con tasa de mortalidad de 50%. Cuando los

autores compararon a los pacientes críticamente infectados y los no infectados, encontraron una gran diferencia de mortalidad. Los pacientes no infectados tenían tasa de mortalidad hospitalaria de 16.9%, en los pacientes infectados fue 53.6%. Un estudio multicéntrico, observacional denominado SOAP, comprendió 198 terapias intensivas en 24 países europeos, cuyo objetivo era identificar la incidencia de sepsis en UCI, reunió una muestra de 3487 pacientes adultos; se demostró que 1177 (37.4%) cumplían criterios de sepsis; los investigadores observaron una variación considerable entre países con una fuerte correlación entre la frecuencia de la sepsis y las tasas de mortalidad en cada uno de estos países; en Suiza con poca incidencia, la mortalidad alcanzó 10%, mientras que en Italia, con una alta incidencia, se reporta una mortalidad de 35%.<sup>20, 21</sup> Cabe destacar el estudio EPISS del grupo francés cuyo objetivo era dar a conocer cuáles son los factores relacionados con mortalidad de los pacientes con choque séptico evaluados a 28 días, en este estudio multicéntrico, prospectivo, observacional de cohortes se incluyeron todos los pacientes admitidos a la UCI de 14 hospitales universitarios y generales entre el periodo de noviembre de 2009 a marzo de 2011, obteniendo los siguientes resultados: de los 10.941 pacientes reclutados, 13.7% cumplieron con los criterios de choque séptico, en 89% de estos pacientes se requirió de manejo con ventilación mecánica, 27.7% necesitaron manejo con inotrópicos, terapia de reemplazo renal continua en 32.5%, y hemodiálisis intermitente en 19.6%.<sup>14, 15, 22</sup> La mortalidad a los 28 días fue de 42%, los factores relacionados con mortalidad fueron inmunosupresión (HR 1.63; IC 95%, 1.37-1.96), puntuación de Knaus C/D vs. A/B (HR 1.36; IC 95%, 1.14-1.62). Falla orgánica múltiple SOFA (HR 1.24; IC 95%, 1.21-1.27). Diez años de edad por arriba de la media que fue de 68 años (HR 1.29; IC 95%, 1.20-1.38). Dos tercios de estos pacientes presentaban neumonía adquirida en la comunidad y más de la mitad, infección urinaria como sitio primario de infección; en este estudio se concluyó que el choque séptico es frecuente y tiene una elevada mortalidad en las unidades de cuidados intensivos.<sup>23, 24</sup>

En Australia y Nueva Zelanda Finfer evaluó 5878 admisiones en 23 UCI multidisciplinares cerradas de 21 hospitales, un 11.8% (691 pacientes por cada

100 admisiones) fueron diagnosticados como sepsis grave. En total fueron 752 episodios de sepsis grave. La incidencia calculada en adultos tratados en UCI fue 0.77 por cada 1000 personas, 26.5% de pacientes con sepsis grave fallecieron, 32.4% murieron a los 28 días con diagnóstico de sepsis grave.<sup>25</sup>

En China Cheng evaluó en 10 UCI quirúrgicas de hospitales universitarios de seis provincias a todos los pacientes que ingresaron del 1 de diciembre de 2004 al 30 de noviembre del 2005, 6548 pacientes adultos fueron admitidos durante este periodo, se eligieron 3665 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y 318 (8.7%) desarrollaron sepsis grave, cuando se compararon con pacientes que no la tuvieron. Los primeros tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas en la UCI (3 a 14% vs. 2 a 6% y tasas más altas de mortalidad de 28 días (44.7% vs. 15.5%).<sup>11, 20</sup>

En América Latina los resultados de estudios son extremadamente heterogéneos; problemas como el diseño del estudio, población estudiada, tamaño de la muestra, variabilidad en la búsqueda de objetivos y seguimiento fueron las dificultades más comunes. Otra de las dificultades existentes es que no se sigue una misma definición de sepsis, produciendo una estimación imprecisa sobre la magnitud del problema. Un estudio latinoamericano reconocido se hizo en Brasil, mostró tasas de sepsis, sepsis severa y choque séptico de 61.4, 35.6 y 30 por 1000 días/paciente. El principal sitio de infección fue el tracto respiratorio, no se efectuó ningún análisis de perfiles microbiológicos.<sup>26</sup>

En México el estudio de Carrillo es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis. Realizaron un estudio multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49.957 ingresos anuales se presentaron 11.183 casos de sepsis (27.3%), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas y 10% hongos. En 60% de las UCI privadas se

tenía conocimiento de la SSC, contra sólo 40% de las UCI públicas. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevivencia en sepsis en los profesionales de la salud es un hecho lamentable.<sup>27</sup>

Colombia: existen actualmente tres grupos que monitorean el comportamiento de la sepsis (GREBO, GRUVECO, CIDEIM) que se encargan de la vigilancia de los aislamientos microbiológicos en los diferentes hospitales del país, pero sin una relación directa con el perfil de infección en cuidados intensivos. En el año 2010 se publicó el primer estudio EPISEPSIS COLOMBIA, evidenciando en 826 pacientes 51% de procesos infecciosos extrahospitalarios, 5.33% hospitalarios y 43.7% en UCI. Los diagnósticos más frecuentes: neumonía (29.54%), infección intraabdominal (18.16%) e infección de vías urinarias (11.62%). En UCI predomina *E. coli* en peritoneo (29.3%) y orina (52.9%) y en pulmón y sangre *S. aureus* (32.4%) y *Klebsiella pneumoniae* (15.7%).<sup>27</sup>

En conclusión, cuando se habla de sepsis en la actualidad y se revisa la literatura, se encuentran múltiples estudios y consensos que permiten entender mejor el proceso fisiopatológico. Hay pautas de manejo soportadas con evidencia y un mejor entendimiento de la complejidad de la fisiopatología, la variedad de presentación clínica y la severidad, así como las múltiples opciones terapéuticas disponibles, no siempre de eficacia comprobada, lo que hace que el éxito en el manejo sea difícil de alcanzar. Un manejo temprano, asociado con un diagnóstico y abordaje multifocal, organizado y simultáneo, en donde se priorice una terapia dirigida por metas, el uso de antibióticos lo más temprano posible cuando esté indicado el control rápido del foco infeccioso, el inicio de inmunoglobulina o esteroide cuando sea necesario, el soporte ventilatorio con bajos volúmenes (ventilación protectora) y abortar el proceso inflamatorio lo más temprano posible ha disminuido la mortalidad a 28 días en 28 y 35%.<sup>22</sup>

#### **2.2.4 Fisiopatología**

Ante una agresión infecciosa el huésped puede responder de tres maneras diferentes, situaciones éstas que se han estudiado ampliamente y que aparecen descritas en los artículos de referencia. La respuesta parece depender de la estirpe del linfocito T que sea estimulado, sin ese linfocito Th1 la respuesta preponderante es SIRS, si la respuesta está a cargo del linfocito Th2 la respuesta preponderante será el CARS (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria) pero si existe un equilibrio entre los componentes inflamatorios y antiinflamatorios la respuesta preponderante será MARS (síndrome de respuesta antagónica mixta). Quiere decir entonces, que el componente infeccioso puede estar presente aun en ausencia de los signos clásicos de respuesta inflamatoria sistémica que conocemos, pero que pueden generar confusión ante su inadecuada especificidad.<sup>28</sup> Por eso debemos familiarizarnos con los otros dos conceptos. Ahora bien, cualquiera de estos tres componentes (SIRS, CARS, MARS) y su manifestación en el enfermo se relacionan directamente con el microorganismo infectante y el huésped. La respuesta del organismo ante la infección en el momento de desencadenar la liberación de diferentes mediadores de la inflamación es mantener la homeostasis, es decir, un balance entre CARS y SIRS, sin embargo, esto raramente sucede. La mayoría de las veces predomina la respuesta inflamatoria sistémica y si no logra controlarse de manera efectiva se afecta el aparato cardiovascular y aparece choque y con él se desencadena el síndrome de DOM; por el contrario, si predomina el CARS lo característico es que haya supresión del sistema inmune con inducción de apoptosis o muerte celular programada. En sepsis, la explicación fisiopatológica sigue siendo extremadamente compleja. En ésta participan componentes proinflamatorios, antiinflamatorios, celulares, de la coagulación y de la microcirculación que potencialmente pueden llevar al individuo a DOM y si no recibe un soporte y manejo adecuado, a la muerte.<sup>18</sup> Ya en el concepto PIRO se había enunciado el polimorfismo genético y el rol de la inmuno genética como factores que predisponen a la presencia de sepsis severa, choque séptico y DOM. La reacción inicial ante un evento infeccioso inicia de la siguiente manera: cuando el sistema inmunológico detecta y aísla un antígeno potencialmente infeccioso desencadena

un componente pro y antiinflamatorio generalizado de tipo celular y humoral en donde las primeras células en activarse son los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos. Dicho fenómeno sucede en las primeras horas y la interacción de estas células anteriormente enunciadas genera, al liberar sus diferentes componentes inflamatorios, disrupción endotelial y liberación de sustancias a nivel plasmático. Se gesta entonces un proceso inflamatorio secundario en donde las citocinas (interleucinas) y los componentes de la cascada inflamatoria del ácido araquidónico juegan un rol principal. Otras sustancias derivadas propiamente de la disfunción endotelial como el óxido nítrico también hacen parte de las diferentes manifestaciones de la falla microcirculatoria que explica el evento de disfunción orgánica asociado con la sepsis. El endotelio activado y disfuncional activa plaquetas, amplifica la cascada de la coagulación y activa el complemento.<sup>19</sup> Es claro entonces que la plataforma de todo este escenario es el endotelio. Dicho órgano pierde de manera significativa su integridad, se desarrolla una microtrombosis generalizada, hay un incremento del cortocircuito sistémico, se disminuye el aporte oxígeno tisular y si no se da un óptimo manejo para evitar las diferentes complicaciones derivadas de la disfunción endotelial hay bloqueo de la cadena respiratoria, generándose hipoxia citopática y aparece entonces el temido síndrome de dificultad microcirculatoria mitocondrial. A pesar de la importancia de la sepsis en el contexto de su significado como enfermedad y problema de salud pública mundial, aún en un gran número de países no se conoce su incidencia, prevalencia ni impacto clínico, por lo que es subestimada por las autoridades sanitarias y los médicos, lo que se refleja en falta de políticas sanitarias, guías de diagnóstico y manejo, así como la asignación de recursos para tratamiento e investigación.

### **2.2.5 Mortalidad por sepsis a nivel mundial**

Los microorganismos causantes de sepsis con mayor repunte son las bacterias grampositivas, 26.3% por año, representando 52.1% de todos los casos de sepsis en el 2000. La proporción de pacientes que desarrolló falla de múltiples órganos (FMO) se duplicó, de 16.8% en el quinquenio 1979-1984, a 32.6% en el periodo

1985-2000.<sup>8</sup> En cuanto al riesgo de desarrollar sepsis se encontró una relación con las variables demográficas; se observó un mayor riesgo relativo para desarrollarla en personas de raza negra (RR 1.89) y el grupo catalogado como “otros no blancos” (RR 1.90). El análisis por género, mostro la incidencia en hombres (RR 1.28) y con una edad media más joven que las mujeres (hombres 56.9 años; mujeres 62.1 años). En pacientes de 65 años o más, entre 1979 y 2002 representaron 64.9% de los casos de sepsis, este grupo etario en particular tiene un riesgo relativo más alto que corresponde a 13.1 más veces de desarrollar sepsis en comparación con las personas menores de 65 años de edad, así también las tasas de letalidad aumentan con la edad como lo demuestra el riesgo relativo de muerte 1.53 más alto que el grupo de personas menores de 65 años.<sup>14</sup> En EU la sepsis se asoció con una elevada mortalidad, ocupando actualmente una de las 10 primeras causas de muerte, se cree que está subdiagnosticada,<sup>15</sup> de 1999 a 2005 6% de todas las muertes se asociaron con esta entidad,<sup>16</sup> también en este periodo se triplicó la mortalidad de 43.57 a 120 × 100 000, lo cual es un claro reflejo del aumento de la incidencia de la sepsis. Sin embargo, se ha observado una disminución significativa de la mortalidad de 1979 a 1984, que fue de 27 a 17.9% en el periodo de 1985 a 2000.<sup>8</sup> Fuera de EU, la sepsis representa también un grave problema de salud pública, con alta mortalidad en comparación con otros padecimientos que también tienen una alta prevalencia. Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte, con tasa de incidencia de 55% por 100.000 habitantes, en tanto que en España es de 114 por 100.000. En China representa 9% de todas las admisiones a las UCI, y en Taiwán la tasa de incidencia de sepsis severa es de 135 por 100 000.<sup>12, 22</sup> La sepsis es un problema a nivel mundial, la mejor comprensión de esta ha favorecido la creación de políticas para prevenirla y combatirla. Adhikari *et al.* estiman una incidencia global de la sepsis de 19 millones de casos por año, incluyendo aproximadamente 5 millones en Asia, 4 millones en América del sur y 2 millones en la África subsahariana.<sup>15</sup>

En conclusión, sepsis es una entidad nosológica pobremente diagnosticada, poco entendida, tal vez la primera causa de muerte a nivel mundial debido a la confusión sobre esta patología en la población general, el propio personal médico,

lo que aunado a la falta de aplicación de guías estandarizadas para su manejo, e inadecuadas herramientas usadas para su diagnóstico, ha generado que no se documente en los certificados de defunción como causa de muerte, haciendo erróneo su llenado y sobreestimando otras patologías. Pero como declaró el doctor Reinart: “Aún hay una esperanza; si se aplican las intervenciones disponibles (antibióticos, fluidoterapia, y otros tratamientos apropiados; en palabras del autor: las drogas vasoactivas) en la primera hora de diagnóstico, se puede alterar dramáticamente el resultado mortal de la sepsis, mejorando la supervivencia”.<sup>8</sup>

### **2.2.6 Manifestaciones clínicas y diagnóstico**

Los mejores medios para detener al disparador de la sepsis se encuentran en el diagnóstico temprano y en la decisión quirúrgica urgente. Por lo tanto, continúa siendo la habilidad clínica con el juicioso análisis de exámenes de laboratorio<sup>27</sup> y gabinete lo que permita tomar acciones diagnósticas y terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas, para brindar un mejor pronóstico. Se ha demostrado que la identificación y el tratamiento temprano de sepsis mejora el pronóstico y disminuye la mortalidad asociada.<sup>28</sup> Para establecer el correcto diagnóstico y las decisiones terapéuticas se deben tomar en cuenta dos escenarios clínicos igual de importantes y definitorios. Primero: los padecimientos intraabdominales que son la primera causa de sepsis quirúrgica, proporcionan datos clínicos bien conocidos. No hay que olvidar que, aunque son manifestaciones habituales, no necesariamente son obligadas, sobre todo en los niños y los ancianos, quienes pueden presentar manifestaciones clínicas confusas. Segundo: se debe estar muy pendiente de los datos que indiquen respuesta inflamatoria. Las manifestaciones clínicas suelen diferir de un paciente a otro, ya que en algunos se puede presentar una temperatura normal o estar hipertérmicos o hipotérmicos; la ausencia de fiebre es muy frecuente en los recién nacidos, en los ancianos y en los pacientes alcohólicos o con uremia. La hiperventilación, la confusión, la desorientación y otras manifestaciones de encefalopatía pueden aparecer de manera temprana en

la respuesta séptica. La hipotensión y la coagulación vascular diseminada predisponen a la aparición de acrocianosis y necrosis periférica de tejidos periféricos; cuando el agente se disemina en la piel por vía hematógena pueden aparecer celulitis y lesiones hemorrágicas. Náusea, vómito, diarrea, íleo, úlceras, hemorragia digestiva alta o baja, bilirrubinas elevadas y alteraciones hepatocelulares pueden constituir manifestaciones gastrointestinales. Muchos órganos no pueden ser capaces de extraer oxígeno de la sangre y se inicia un metabolismo anaerobio con la consecuente producción de lactato, lo cual propicia acidosis metabólica. El lactato es el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, además de que un valor mayor a 2.5 mmol/L es un predictor independiente de gravedad, mala evolución clínica y mortalidad.<sup>29</sup> Otros exámenes que orientan sobre la respuesta inflamatoria del paciente son la proteína C reactiva y proteínas de fase aguda, como  $\alpha$ 1-antiquimiotripsina, complemento C3, fibrinógeno, ceruloplasmina, albúmina y transferrina.<sup>30</sup> La procalcitonina (PCT) ha surgido como marcador importante para establecer la probabilidad de muerte en pacientes sépticos críticos, medición de la efectividad del tratamiento antibiótico empírico en sepsis,<sup>31</sup> y para determinar la duración y posible reducción en el tiempo de duración de la antibioticoterapia.<sup>32</sup> Se ha demostrado que la PCT posee una sensibilidad de 85% y especificidad de 83% para el diagnóstico de sepsis bacteriana en comparación con la proteína C reactiva (S: 78%, E: 60%).<sup>29</sup> En la tercera edición de la Norma Internacional para el Manejo de la Sepsis Grave y Choque séptico 2012 de la campaña SSC, se recomienda obtener cultivos adecuados y realizar estudios de imagen tempranamente para confirmar el potencial origen de infección.<sup>28</sup> En la actualidad se puede contar con tomografías tridimensionales o estudios de resonancia magnética que hacen más preciso el diagnóstico. Las endoscopias del tubo digestivo alto, medio y bajo pueden ayudar a tomar decisiones tempranas que beneficien la evolución del paciente. El lavado abdominal diagnóstico tiene valor cuando la presencia de bacterias es abundante, leucocitos en cantidad mayor de 500/cc, cuenta eritrocitaria mayor de 100.000/cc o la concentración de proteínas más de 1 g/dL en cavidad, es altamente sugestiva de exudado inflamatorio o pus, y es indicativo de cirugía. Este estudio ha

demostrado ser costo-efectivo y previene la laparotomía innecesaria hasta en 60%.<sup>33</sup> La laparoscopia es un procedimiento de utilidad diagnóstica y para maniobras terapéuticas; en caso de sepsis permite detectar lesiones que pueden estar produciendo el foco infeccioso, algunas de las cuales no se observan con otros métodos diagnósticos, como el ultrasonido, la tomografía o la resonancia magnética nuclear. En pacientes graves y hemodinámicamente inestables o que no pueden ser trasladados para realizar estudios de imagen, se puede realizar la laparoscopia diagnóstica en la cama del paciente, aun en la UCI, cuando existe sospecha y no confirmación de patología intraabdominal.<sup>34</sup> Es un procedimiento mínimamente invasivo, seguro y preciso, evita laparotomías negativas, acorta el tiempo quirúrgico y de hospitalización.<sup>35</sup> Para prevenir repercusión negativa en parámetros hemodinámicos y en mecánica ventilatoria, el neumoperitoneo debe mantenerse de 8-10 mm Hg. La laparoscopia reduce factor de riesgo sobre infección de la herida quirúrgica, lo cual es importante prevenir en pacientes sépticos.<sup>36</sup>

Tabla 1: **Criterios diagnósticos de sepsis**

Síntomas y exámenes básicos	Variables de SRIS	Variables hemodinámicas	Variables de disfunción orgánica	Variables de hipoperfusión tisular <sup>20</sup>
Fiebre > 38.3 °C	Leucocitosis > 12 000 mm <sup>3</sup>	Hipotensión arterial por:	Hipoxemia arterial PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300	Aumento de lactato > 1 mmol/L
Hipotermia < 36 °C	Leucopenia < 4000 mm <sup>3</sup>	Presión sistólica < 90 mm Hg	Oliguria aguda < 0.5 ml/kg/h por 2 h a pesar de reanimación	Llenado capilar retrasado > 2 segundos
Frecuencia cardiaca > 90 por minuto	Cuenta leucocitos normal, pero con > 10% de formas Inmaduras	Presión arterial media < 70 mm Hg	Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL	
Taquipnea	Proteína C reactiva sérica elevada > 2	Disminución de presión	Anormalidades de coagulación	

	DE sobre valor normal	sistólica < 40 mm Hg de la basal	INR > 1.5 o TTP > 60 s
Alteración del estado mental	Procalcitonina sérica elevada > 2 D.E. sobre valor normal	Saturación venosa de O <sub>2</sub> < 70%	Íleo
Edema importante o balance líquido positivo > 20 ml/kg en 24 h		Gasto cardíaco > 3.5 L/min	Trombocitopenia < 100 000 mm <sup>3</sup>
Hiperglucemia > 140 mg/dL en ausencia de diabetes			Hiperbilirrubinemia BT > 4 mg/dL

Tabla 2: **Valoración imagenológica en sepsis**

Tipo de examen	Utilidad
Radiografías simples de abdomen	Demuestran el gas libre en la cavidad abdominal por perforación de víscera hueca, burbujas de gas extra luminal por sepsis por anaerobios, además de imágenes con elevación de hemidiafragmas y desplazamiento de órganos sólidos o huecos.
Radiografías con medios de contraste	Identifica áreas con fistulas, estenosis u obstrucción.
Ultrasonido	Informa sobre las colecciones en espacios subfrénicos o en la pelvis, o lesiones sobre vísceras macizas o huecas: hígado, vesícula, vía biliar, páncreas y bazo.
Tomografía computada simple y contrastada	Tiene mayor sensibilidad y especificidad para detectar procesos inflamatorios, tumorales, abscesos o colecciones diversas.

### 2.2.7 Tratamiento

Los pacientes con sospecha de sepsis e inicios de manifestación de datos de respuesta inflamatoria deben ser manejados en la UCI. Iniciar la reanimación temprana guiada por objetivos en las primeras 6 h a partir del reconocimiento de la sepsis es la piedra angular del tratamiento.<sup>28</sup> El protocolo debe iniciarse tan pronto

se encuentre hipoperfusión y no debe retrasarse, independiente del ingreso a la UCI. Las metas de la reanimación inicial son:

1. Presión venosa central 8 a 12 mm Hg.
2. Presión arterial media  $\geq$  65 mm Hg.
3. Gasto urinario  $\geq$  0.5 mL/kg/h.
4. Saturación de oxígeno en la vena cava superior (ScvO<sub>2</sub>) 70% o saturación de oxígeno venosa mixta 65%.

La antibioticoterapia intravenosa debe iniciarse dentro de la primera hora, posterior a la toma de cultivos.<sup>28</sup> Se ha encontrado que el retraso en su administración (> 1 hora) se asocia con el aumento en la mortalidad de pacientes con sepsis severa o choque séptico.<sup>37</sup> La elección inicial de los antibióticos debe basarse en el conocimiento de los microorganismos patógenos más probables según su localización, tomando en cuenta la exposición previa del paciente a antibióticos, alergias o intolerancia a medicamentos, comorbilidades, diagnóstico clínico y susceptibilidad conocida de los patógenos en la comunidad.<sup>38</sup> Se puede afirmar que en toda infección intraabdominal, la flora es múltiple,<sup>39</sup> pudiendo utilizarse monoterapia o terapia combinada, dependiendo del estado clínico del paciente y la resistencia de los microorganismos. Los pacientes de bajo riesgo por lo general presentan una infección adquirida en la comunidad (la mayoría de los casos de peritonitis secundaria) y tienen pocas comorbilidades preexistentes; mientras que los de alto riesgo (en quienes es más probable que fracase el tratamiento), se asocian con infecciones producidas por patógenos resistentes. Los factores que aumentan el riesgo son: desnutrición, puntaje alto (> 15) en la clasificación APACHE II,<sup>40</sup> edad avanzada, comorbilidades o algún grado de disfunción orgánica e inmunodepresión.<sup>41</sup> El uso de antimicóticos puede considerarse en pacientes de alto riesgo, con base en el probable diagnóstico,<sup>41</sup> en pacientes que ya se han utilizado antibióticos de amplio espectro por largo tiempo, con estancia prolongada en UCI, en quienes se administra nutrición parenteral total, con presencia de accesos vasculares, mucositis, perforación intestinal o fiebre persistente en pacientes neutropénicos.<sup>38</sup> Fluconazol es el antimicótico de

elección.<sup>42</sup> Diariamente se debe reevaluar el tratamiento antimicrobiano, tomando en cuenta los resultados de los cultivos, se continúa con el antibiótico elegido inicialmente o se cambia en caso de presentar resistencias. Al utilizar terapia combinada de forma empírica en pacientes con sepsis severa, se recomienda no administrarla por más de 3 a 5 días y después administrar únicamente el fármaco adecuado para el patógeno causal en cuanto éste se conozca, hasta completar 7 a 10 días (duración recomendada del tratamiento antibiótico). La antibioticoterapia sólo debe prolongarse en pacientes con poca respuesta, focos de infección que no pueden drenarse, bacteriemia por *S. aureus*, algunas infecciones virales o fúngicas y deficiencias inmunológicas, incluida neutropenia. La disminución en los niveles de PCT y otros biomarcadores similares son de ayuda para retirar paulatinamente el tratamiento antibiótico y para interrumpir la terapia empírica en pacientes sépticos sin evidencia subsecuente de infección.<sup>28</sup> Iniciar el apoyo nutricional enteral o endovenoso es indispensable, ya que forma parte del tratamiento integral del paciente séptico, cuyo estado incluye hipermetabolismo, catabolismo e impedimento del uso de la vía oral.<sup>30</sup>

Tabla 3: **Antibióticos recomendados en infección intraabdominal**

Tipo de infección	Monoterapia	Terapia combinada
Bajo riesgo: Peritonitis secundaria adquirida en la comunidad	Ampicilina/Sulbactam Ticarcilina/Clavulanato Ertapenem Cefotetan Cefoxitina	Cefazolina o cefuroxima con clindamicina o metronidazol Ciprofloxacino, levofloxacino o gatifloxacino con clindamicina o metronidazol
Alto riesgo: Peritonitis secundaria asociada con problemas de salud Peritonitis terciaria	Imipenem, Meropenem Piperacilina/tazobactam	Aminoglucósido, aztreonam, ciprofloxacino o cefalosporina de 3ª o 4ª generación con clindamicina o metronidazol

### 2.2.8 Tratamiento quirúrgico

La infección de origen abdominal es uno de los mayores retos en cirugía, no existe un consenso general y aún no está estandarizado cuándo y cómo tratar un abdomen séptico.<sup>43</sup> El control del origen de la infección es la base del tratamiento y el factor más importante para reducir la mortalidad en los pacientes con sepsis. Es importante mencionar que se pueden presentar casos que indirectamente pueden provocar sepsis por traslocación bacteriana, como en el caso del síndrome compartimental abdominal, donde con base en la presión intraabdominal se evalúa si el tratamiento es conservador en la terapia intensiva (< 15 mm Hg) o si es necesaria una laparotomía (< 35 mm Hg).<sup>44</sup> El principal desafío es la persistencia de peritonitis y la formación de abscesos después de la cirugía. En 10 a 15% de los pacientes tratados quirúrgicamente debido a infección intraabdominal, necesitarán reexploración por presencia de infección residual o recurrente. La puntuación obtenida en la escala APACHE II después de la cirugía se relaciona con el riesgo de infección persistente y necesidad de reintervención.<sup>45</sup> Es importante la detección temprana de complicaciones o persistencia de la sepsis, ya que el retraso en el tratamiento quirúrgico se asocia con una mayor tasa de mortalidad. La cirugía de la sepsis abdominal en la que se usan técnicas para evitar el síndrome compartimental abdominal es la más adecuada para el manejo de las infecciones intraabdominales graves.<sup>39</sup>

En conclusión, para controlar el detonante de sepsis se debe tener predeterminar la grave respuesta inflamatoria que produce una patología infecciosa y el impacto sistémico como complicación, con el fin de establecer su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, para lo cual se deben cuidar los siguientes cinco pasos:

1. Diagnóstico temprano y correcto: Historia clínica completa, exámenes de laboratorio y gabinete suficientes.
2. Decisión quirúrgica a tiempo: Conocer la fisiopatología de los procesos patológicos sépticos, definir la necesidad de una cirugía y el momento adecuado para hacerla.

3. Tratamiento médico suficiente: Estabilización del paciente, sobre todo desde el punto de vista hemodinámico, renal y ventilatorio, Iniciar la antibioticoterapia adecuada y en forma temprana.
4. Tratamiento quirúrgico adecuado: Realizar un análisis del control de daños y en la medida de lo posible, una cirugía anatómica y fisiológica, con el menor trauma y la menor mutilación.
5. Estrecha vigilancia posoperatoria: Conocer y adelantarse a las complicaciones posoperatorias, trabajo en equipo, vigilancia en unidades de terapia intensiva, trabajar por metas establecidas y vigilar la rehabilitación del paciente.

www.bdigital.ula.ve

### **Capítulo III. Diseño metodológico**

#### **3.1 Tipo y Diseño de Investigación**

Estudio observacional, descriptivo, sobre supervivencia en sepsis y el riesgo de muerte relacionadas uso de antibioticoterapia empírica y de drogas vasoactivas.

#### **3.2 Población de Estudio**

Todos los pacientes ingresados en Emergencia-UCI desde el 1 de enero al 18 de octubre de 2018, con diagnóstico de sepsis, N= 37, evaluados por el personal médico del servicio de Medicina Crítica del HTCS-IVSS Mérida.

#### **3.3 Criterios de Inclusión**

Fueron seleccionados para el estudio un total de 29 casos (78.3%), por reunir la información requerida para ser considerados en situación clínica de sepsis

documentada sin enfermedad de base terminal, información completa en la hoja de tratamiento de haber recibido antibioticoterapia empírica y/o drogas vasoactivas, fecha y hora de ingreso, fecha y hora de muerte, y datos de identificación completos.

### **3.4 Operacionalización de variables**

1. Hora de inicio de antibióticos empíricos: variable independiente, tipo cuantitativa, indicador del de tiempo en el objetivo general y de los ítems 1-2.
2. Hora de haber iniciado drogas vasoactivas: variable independiente, tipo cuantitativa, indicador de tiempo en el objetivo general y en los ítems 3-4.
3. Supervivencia: variable dependiente, tipo cuantitativa, indicador de tiempo en el objetivo general y en los ítems 1-2-3-4.
4. Hora de muerte: variable interviniente, tipo cuantitativa, indicador de tiempo en el objetivo general y en los ítems 1-2-3-4.
5. Edad: covariable interviniente demográfica, tipo cuantitativa, indicador de tiempo, en el objetivo general y en los ítems 1-2-3-4.
6. Género: covariable interviniente demográfica, tipo nominal, indicador de categoría masculino o femenino en el objetivo general y en los ítems 1-2-3-4.

### **3.5 Métodos de recolección de datos**

La información de cada paciente para realizar el estudio, fue tomada directamente de las de historias médicas en emergencia o UCI, durante las primeras 72 horas de ingreso, en formato de recolección (anexo 1), luego fue transcripta en hoja de datos Excel Office 2016 y analizada en el programa IBM SPSS 25.0.

### **3.6 Análisis estadístico**

Se calcularon estadísticos descriptivos como rango etario, media, desviación estándar, distribución proporcional por género, se analizó la curva de supervivencia y función de riesgo acumulado de morir por el método de producto de los límites de Kaplan-Meier, los resultados se validaron por modelo de regresión logística (RL) bivalente ajustada de Pearson, analisis de varianza

(ANOVA) con prueba de Fisher, Error Estándar, prueba “t” de error  $\beta$ , para valor de  $p$  con nivel de confianza en 95%.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

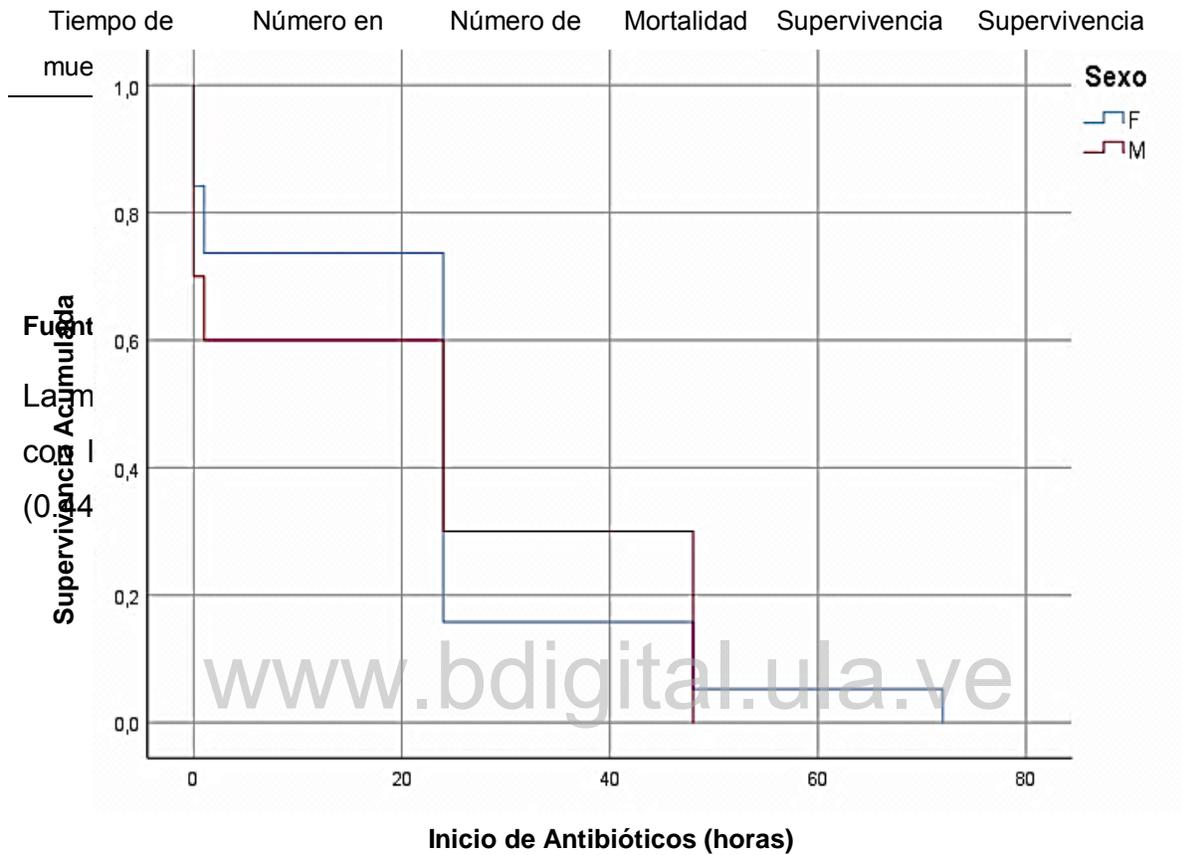
## **Capitulo IV. Resultados**

### **4.1 Estadísticos descriptivos**

Se revisaron 47 casos de sepsis ingresados en emergencia-UCI, entre el 01/01 al 18/10 del 2018; total casos validos  $N = 29$ , edad: 29-96 años,  $\bar{X} 70, \pm 20$ ; género: masculino 34.4% (10), femenino 65.5% (19). Destaca mayor prevalencia de sepsis en la población femenina.

### **4.2 Estadísticos analíticos**

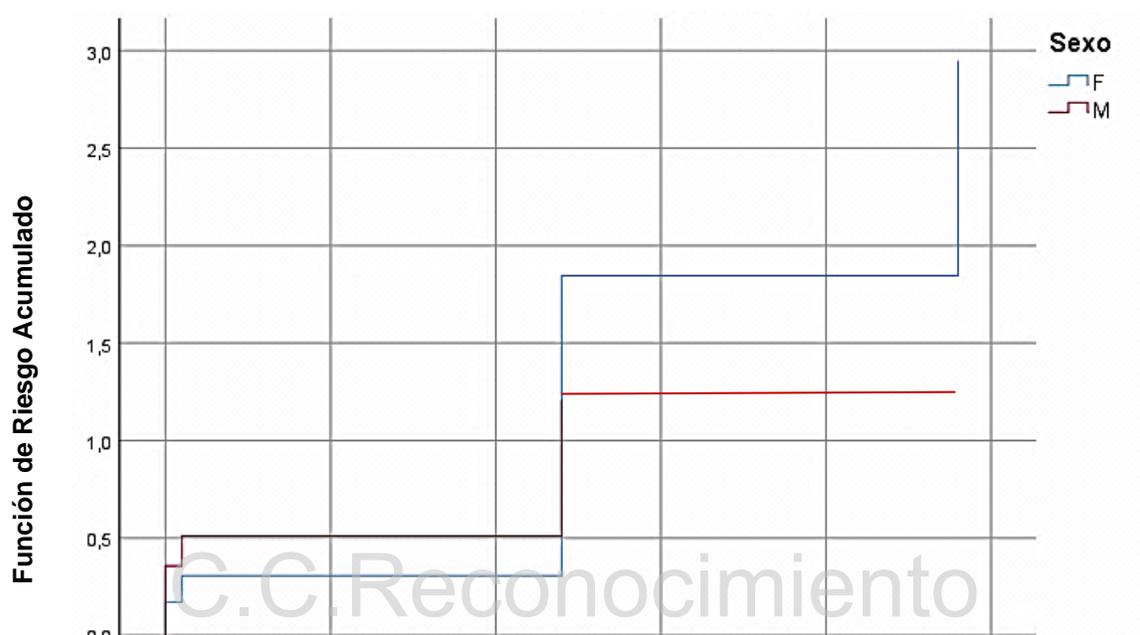
Tabla 4: Supervivencia en Sepsis relacionada con el uso de Antibioticoterapia Empírica y Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018



Fuente: Base de datos SPSS 25 creada por el autor, información tomada de Historia Médica

Sin administración de antibióticos la supervivencia ( $\rho_i$ ) en los hombres descendió a las 2 horas de haber ingresado desde 0.70 a 0.60 y en las mujeres de 0.86 a 0.76, mantenido hasta completar 24 horas sin antibióticos, entre 24-48 horas próximas  $\rho_i$  tuvo un descenso hasta 0.32 en los hombres y a 0.18 en las mujeres, a las 72 horas las mujeres aún mantienen una supervivencia muy baja de 0.08 y los hombres no sobreviven,  $r: 0.66$ ,  $ES: 1.1$ ,  $ANOVA: < 0.0001$  (Fisher), error  $\beta: 0.03$  (prueba "t")  $p < 0.0001$ , nivel de confianza: 97%.

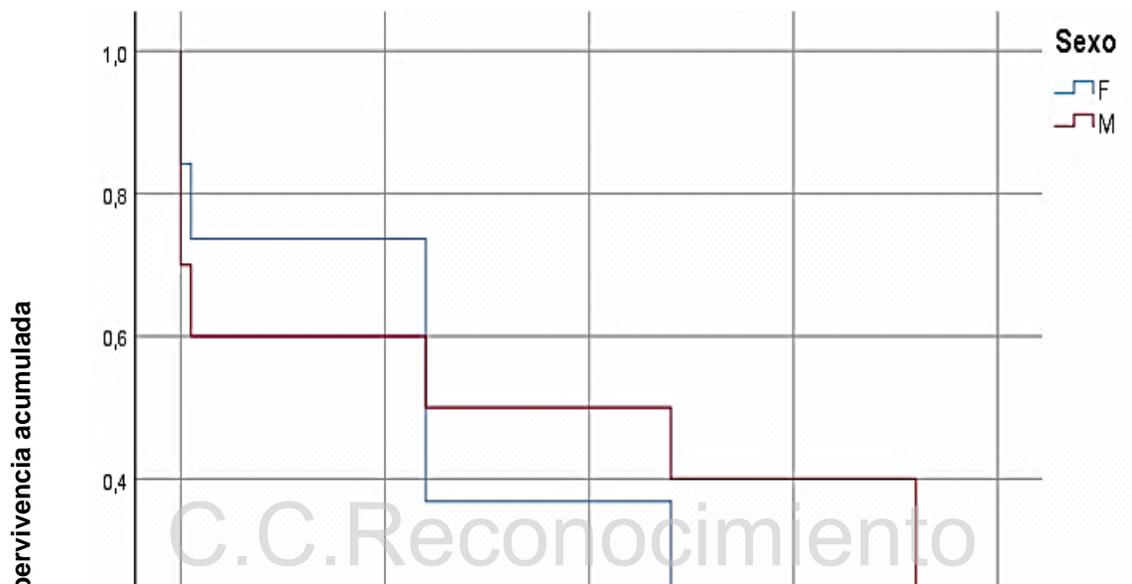
**Gráfico 2: Riesgo de Muerte por Sepsis asociada con el uso Antibioticoterapia Empírica en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018**



El riesgo de no sobrevivir sin antibioticoterapia durante las primeras 72 horas a la sepsis es elevado (2.8) en el sexo femenino si el tratamiento con antibióticos no es iniciado antes de 48 horas del ingreso la probabilidad de muerte es alta (73.6%); en el sexo masculino el riesgo fue leve (1.3), con una probabilidad de muerte de 56%.

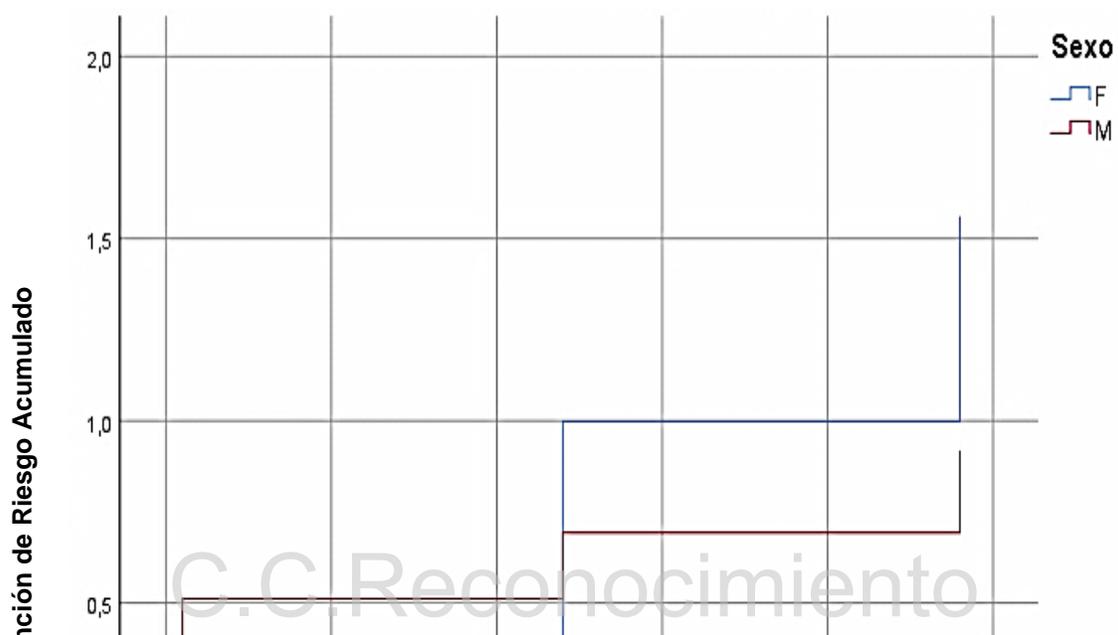
www.bdigital.ula.ve

Gráfico 3: Supervivencia en Sepsis tratada con Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018



Las primeras 2 horas de sepsis sin uso de vasoactivos,  $pi$  bajo en mujeres de 0.86 a 0.76 y en hombres de 0.70 a 0.60; siguientes 24 horas sin cambios, entre 24-48 horas mayor descenso en mujeres, sosteniéndose la tendencia durante 48 a 72 horas, mujeres con menor supervivencia (0.21). Modelo de regresión lineal bivariada,  $r^2$  de Pearson = 0.64, ES: 1.1, ANOVA con prueba de Fisher,  $p < 0.0001$  y prueba "t"  $p < 0.001$

**Gráfico 4: Riesgo de Muerte por Sepsis tratada con Drogas Vasoactivas en Emergencia UCI. HTCS-IVSS, Mérida 2018**



En las primeras 48 horas no incrementa el riesgo de los pacientes por falta de drogas vasoactivas, después de este lapso el riesgo de no sobrevivir a la sepsis fue para las mujeres 1.7 para 62.9% de probabilidad de un desenlace letal.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **Discusión**

Los resultados demuestran que en la población estudiada el retardo de tratamiento con antibióticos y fármacos vasopresores reduce la supervivencia a la sepsis e incrementa la mortalidad durante las primeras 72 horas de ingreso a emergencia o UCI.

En concordancia con estos hallazgos, Russell también señala la importancia de los antibióticos durante las primeras horas y particularmente la ventaja para la supervivencia al ser administrados en infusión continua, en nuestro estudio el tratamiento antibiótico es intermitente de tipo empírico con 2 fármacos

combinados, al correlacionarse con la hora de inicio la supervivencia es cero para los hombres y muy baja para las mujeres a las 48 horas, pero con un riesgo de muerte muy alto.

Para mantener una supervivencia superior al 60% en los hombres y 76% en mujeres los antibióticos deben iniciarse en un lapso de 24 horas con una ventana terapéutica gold estándar de 2 horas, una hora mas que el promedio recomendado en la campaña internacional sobreviviendo a la sepsis citada por Dellinger.

Polo, destaca la supervivencia a largo plazo hasta 90 días de seguimiento, cuando el balance hídrico es óptimo, consistente con Bonilla quién reporta 71.4% de egresos vivos con tratamiento adecuado, en estos estudios el soporte hemodinámico se refleja en el BH y fue un componente del “tratamiento adecuado” el uso de drogas vasoactivas, en contraste con estos autores, los resultados de este estudio muestran una supervivencia de 22% para las mujeres y de 40% para los hombres a las 72 horas sin soporte vasoactivo, con un riesgo de muerte alto para las mujeres y muy bajo para los hombres, con probabilidad de muerte en 62.9% y 50% respectivamente. Sugiriendo mayor tolerancia al no uso de fármacos de apoyo hemodinámico durante las primeras 72 horas que a los antibióticos.

Este estudio preliminar es una muestra pequeña y con un tiempo corto de observación, pero con muy buena potencia estadística.

## **Conclusión**

1. En situación de sepsis, durante las primeras 72 horas sin administración de antibióticos las mujeres sobreviven 24 horas más que los hombres, quienes mueren más tempranamente.
2. El punto duro para iniciar antibióticos con gran posibilidad de supervivencia es de dos horas.
3. Las mujeres son más vulnerables que los hombres a la no indicación de vasoactivos.

### **Recomendación**

1. En situación de sepsis es prudente iniciar tempranamente los antibióticos para mantener alta posibilidad de supervivencia.
2. El tratamiento vasoactivo debe ser considerado en pacientes sépticos durante las primeras 24 horas.
3. Ampliar el estudio para mas tiempo de observación y considerar otros factores de riesgo.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Polo C, (2018) Supervivencia a los 7-30-90 días del paciente con sepsis y shock séptico según el balance hídrico a las 72 horas de ingreso a UCI de gestión salud IPS de Cartagena de Indias entre junio y mayo 2016-2017, Colombia.
2. Sánchez Araujo, W. (2016) Supervivencia en mayores de 60 años por uso prolongado de ventilación mecánica con sepsis respiratoria Hospital Arzobispo Loayza 2015-2016, España.

3. Genga K, (2017) Actualización de la Sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos. Antibióticos en infusión continua vs intermitentes, Canadá.
4. Pérez M, (2016) Identificación de marcadores del pronóstico de sepsis en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, España.
5. García M, (2016) Estudio metabólico en pacientes diagnosticados de sepsis grave y shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos, España.
6. Bonilla R, (2015) Incidencia de sepsis en pacientes de la UCI, HCRH enero-diciembre 2013, Nicaragua.
7. Velasco M, (2010) Utilidad de los niveles sanguíneos de la metaloproteasa-9 y del inhibidor tisular de metaloproteasa-1 como marcadores del pronóstico de los pacientes con sepsis, España.
8. Levy M, et al (2003) International Sepsis Definitions Conference: Crit Care Med 31:1250-6.
9. Vincent J, et al (2013) Sepsis definitions: time for change. Lancet 381(9868):774-5.
10. Vincent JL, et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: JAMA 302(21):2323-9.
11. Park DW, et al (2012) Epidemiological and clinical characteristics of community acquired severe sepsis and septic shock: J Korean Med Sci 27(11):1308-14.
12. Sessler CN, et al (2004) Management of severe sepsis and septic Shock: Curr Opin Crit Care 10:354-63.
13. Vincent J, et al (2011) Evolving concepts in sepsis definitions: Crit Care Nurs Clin North Am 23(1):29-39.
14. Martin G, (2012) Sepsis severe sepsis and septic shock changes in incidence, pathogens and outcomes: Expert Rev Anti Infect Ther 10(6):701-6.
15. Lever A, et al (2007) Sepsis definition, epidemiology, and diagnosis: BMJ 335:879-83.

16. Moore LJ, et al (2012) Epidemiology of sepsis in surgical patients: Surg Clin North Am 92(6):1425-43.
17. Roy J, et al (2012) Causes of surgical sepsis including bacterial: translocation: Surgery (Oxford) 30(12):645–50.
16. Moore LJ, et al (2010) Computerized clinical decision support improves mortality in intra-abdominal surgical sepsis: Am J Surg. 200(6):839–43.
18. Namas R, et al (2012) Sepsis something old, something new and a system view. J Crit Care 27(3) 314.e1–1121 Gao H, et al (2008) Sepsis, severe sepsis and septic shock does the nature of the infecting organism matter: Crit Care 12(3):213.
19. Faix JD, (2013). Biomarkers of sepsis: Crit Rev Clin Lab Sci 50(1):23-36.
20. Russel JA, (2006) Management of sepsis. N Engl J Med. 355:1699-713.
21. Dickson S, (2009) Sepsis and multiple organ failure: Anaesthesia & Intensive Care Medicine 10(4):165–8.
22. Singh S, et al (2012) Intra-abdominal and pelvic emergencies: Med Clin North Am Nov;96(6):1171-91.
23. Nduka O, et al (2009) The pathophysiology of septic shock: Crit Care Clin 25(4):677–702.
24. Lee H, (2013) Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases: Korean J Intern Med 28(3):285-91.
25. Peris A, et al (2009) Bedside diagnostic laparoscopy to diagnose intraabdominal pathology in the intensive care unit. Crit Care. 13(1): R25.
26. Contrin LM, et al (2013) Calidad de vida de sobrevivientes de sepsis grave después del alta hospitalaria. Latino-Am, Enfermagem; 21(3):1-8.
27. Carrillo-Esper R, et al (2009) Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Cir Ciruj.;77:301-8.

28. Dellinger RP, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012: Intensive Care Med 39(2):165-228.
29. Jiménez A, (2013) Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. Mar 8.
30. Tapia J, et al (2001) El valor predictivo de la albúmina en el paciente quirúrgico con cáncer del aparato digestivo: Cir Gen. 23:290-5.
32. Hohn A, et al (2013) Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock: BMC Infect Dis 13:158.
33. Crandall M, et al (2006) Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. Curr Opin Crit Care 12(4):333-9.
35. Ceribelli C, (2012) Bedside diagnostic laparoscopy for critically ill patients: a retrospective study of 62 patients. Surg Endosc 26(12):3612-5.
36. Jaramillo EJ, (2006) Bedside diagnostic laparoscopy in the intensive care unit a 13-year experience: JSLS. 10(2):155-9.
37. Gaieski DF, et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal directed therapy was initiated in the emergency department: Crit Care Med 38:1045–53.
38. Grossi P, et al (2006) Antimicrobial treatment of sepsis: Surg Infect 7: S87–91.
39. González A, et al (2012) Tratamiento quirúrgico de la sepsis abdominal: Rev Mex de Cirugía del Aparato Digestivo 1(1):26-32.
40. Weigelt JA, (2007) Empiric treatment options in the management of complicated intraabdominal infections. Cleve Clin J Med 74: S29–37.
41. Sartelli M, (2010) A focus on intra-abdominal infections: World J Emerg Surg 5(9):1-20.

42. Solomkin JS, et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Clin Infect Dis. 50(2):133-64.
43. Uggeri FR, (2004) Surgical approach to the intraabdominal infections: Minerva Anesthesiol 70:175-9.
44. Tapia J, et al (1992) Efectos hemodinámicos y renales del aumento de la presión intraabdominal: Cir Gen 1:17-21.
45. Van Ruler O, et al (2008) Decision making for relaparotomy in secondary peritonitis. Dig Surg; 5(5):339-46.

www.bdigital.ula.ve

## ANEXOS

Regresión Lineal (RL) bivariada Inicio Antibióticos Supervivencia

Resumen del modelo<sup>a</sup>

R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
,664	,441	,421	1,139

La variable independiente es Inicio ANT.

a. La ecuación se ha estimado sin el término constante.

## Analisis de Varianza (ANOVA) Supervivencia Inicio Antibióticos

### ANOVA<sup>a</sup>

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	28,689	1	28,689	22,122	,000
Residuo	36,311	28	1,297		
Total	65,000	29			

La variable independiente es Inicio ANT.

a. La ecuación se ha estimado sin el término constante.

## Coefficiente de correlación de Pearson Supervivencia Inicio Antibióticos

### Coefficientes

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Sig.
	B	Desv. Error	Beta	t	
Inicio ANT	,034	,007	,664	4,703	,000

Fuente: Base de datos SPSS 25 creada por el autor, información tomada del archivo de Historias Médicas. HTCS-IVSS, Mérida 2018.

## Regresión Lineal (RL) Supervivencia Inicio Drogas Vasoactivas

### Resumen del modelo<sup>a</sup>

R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
,647	,419	,398	1,162

La variable independiente es Inicio VA.

a. La ecuación se ha estimado sin el término constante.

## Analisis de Varianza (ANOVA) Supervivencia Inicio Drogas Vasoactivas

**ANOVA<sup>a</sup>**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	27,225	1	27,225	20,180	,000
Residuo	37,775	28	1,349		
Total	65,000	29			

La variable independiente es Inicio VA.

a. La ecuación se ha estimado sin el término constante.

## Coefficiente de correlación de Pearson Supervivencia Inicio de Drogas Vasoactivas

**Coefficientes**

	Coefficientes no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Desv. Error	Beta		
Inicio VA	,022	,005	,647	4,492	,000

www.bdigital.ula.ve