

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON SEPSIS Y *SHOCK* SÉPTICO
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL R.A. CALDERÓN GUARDIA EN EL PERIODO DE MARZO A
MAYO DEL 2015**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
en Especialidades Médicas para optar al Grado y Título de Especialista en Medicina
Interna

SANTIAGO RODRÍGUEZ LEÓN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica.

2016

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia quienes me apoyaron de forma incondicional durante mi carrera.

También a mis profesores quienes me enseñaron y me guiaron durante mis años de residencia.

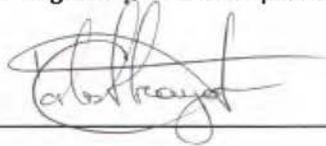
A mis amigos y compañeros que me ayudaron a superar momento difíciles durante la residencia.

Agradecimientos

Dra. Margarita Marchena Picado

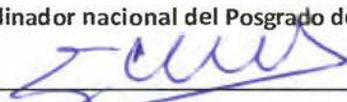
Dr. José Castro Cordero

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica,
como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.”



Dr. Carlos Araya Fonseca

Coordinador nacional del Posgrado de Medicina Interna



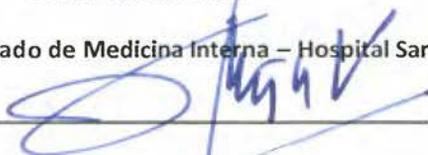
Dr. Eduardo Fiedler Velásquez

Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna – Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia



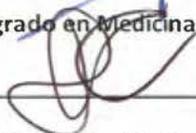
Dr. José Acuña Feoli

Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna – Hospital San Juan de Dios



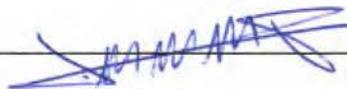
Dr. Julián Peña Varela

Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital México



Dr. Daniel Murillo Castro

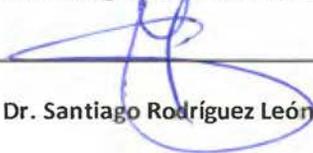
Lector de Tesis – Especialista en Medicina Interna



Tutor de tesis

Dra. Margarita Marchena Picado – Especialista en Medicina Interna e Infectología

Programa de Posgrado en Medicina Interna



Dr. Santiago Rodríguez León

Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
OBJETIVO GENERAL.....	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
MARCO TEÓRICO	3
MATERIALES Y MÉTODOS	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
RESULTADOS	18
I) Características sociodemográficas.....	18
II) Factores de riesgo y comorbilidad de los pacientes con sepsis, sepsis severa y <i>shock</i> séptico.....	22
III) Perfil microbiológico y características de las infecciones.....	23
IV) Evaluación de metas propuestas por cumplir según Guía Surviving Sepsis Campaign 2012.....	27
A) Reanimación con cristaloides.....	27
B) Lactato sérico.....	27
C) Toma cultivos tempranos.....	29
D) Uso temprano de antibióticos.....	30
V) Exámenes y gabinete asociado con procesos infecciosos.....	32
DISCUSIÓN	34
I) Características sociodemográficas.....	34
II) Factores de riesgo y comorbilidad de los pacientes con sepsis, sepsis severa y <i>shock</i> séptico.....	36

III) Perfil microbiológico y características de las infecciones.....	37
IV)Evaluación de metas propuestas por cumplir según Guía Surviving Sepsis Campaign 2012.....	39
A) Reanimación con cristaloides.....	39
B) Lactato sérico.....	39
C) Toma cultivos tempranos.....	40
D) Uso temprano de antibióticos.....	41
V) Exámenes y gabinete asociado con procesos infecciosos.....	42
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXO.....	49

RESUMEN

Introducción

La sepsis corresponde a un proceso infeccioso asociado con un síndrome de respuesta sistémica, el cual es de diferente magnitud y varía de persona a persona desde sepsis hasta *shock* séptico y disfunción orgánica múltiple pasando por sepsis severa con una morbilidad y mortalidad importante, también genera un impacto en los servicios de salud. Es una patología que ha ido en aumento desde la adecuada definición a partir de las Guías Surviving Sepsis 2012. Debido a su alto impacto se ha propuesto una serie de intervenciones para reducir la alta mortalidad, como por ejemplo el uso de antibióticos de forma temprana.

Materiales Y Métodos

Este es un estudio prospectivo, observacional y transversal realizado en el HRACG entre los meses de marzo y mayo 2015. El Objetivo general del estudio es determinar las principales características epidemiológicas de los pacientes con sepsis, sepsis severa y *shock* séptico. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes y se consignaron los datos en una hoja de recolección diseñada para esto. Con ese objetivo se analizaron 101 episodios de sepsis en los cuales variaban en su severidad y, posteriormente, se procedió al análisis estadístico de las variables de interés mediante el programa SPSS 2.0

Resultados y Conclusiones

No se encontró diferencias en género, edad y comorbilidades según la severidad del proceso infeccioso, sea este sepsis, sepsis severa *shock* séptico. Sin embargo hay un aumento de la mortalidad a partir de los 30 años. Adicionalmente se demostró una diferencia en la mortalidad entre sepsis versus sepsis severa o *Shock* séptico.

La estancia promedio de un proceso séptico es de 17 días. El pulmón es el órgano más afectado y con una mayor mortalidad en números absolutos.

El perfil de infecciones del HRACG se comporta de la misma manera con respecto al nivel internacional. Sin embargo, hay una toma sub óptima de las muestras de cultivo, aunque estas logren un aislamiento microbiológico no impactaron en la mortalidad de este estudio, pero sirven para definir el perfil microbiológico de las infecciones en el HRACG. Adicionalmente, se mostró un aislamiento del 66% muestras tomadas, con mayor sensibilidad al utilizar dos muestras.

Con respecto a las metas de las guías, los cristaloides no impactan en la mortalidad independientemente del volumen administrado. Los niveles de lactato inicial de 1.45mmol/L indican severidad de los procesos infecciosos y ≥ 3 mmol/L aumentan la mortalidad. También se demostró que el tiempo de aplicación de antibióticos en el HRACG es de aproximadamente 3 horas desde la indicación de este.

ABSTRACT

Introduction

Sepsis corresponds to an infectious process that associates a syndrome of inflammatory systematic response. The results are of different magnitudes varying from person to person from sepsis through septic shock and multiple organic dysfunctions, going from severe sepsis with important morbidity and mortality that generate an impact in all health services. It is a pathology that has been increasing since the adequate definition of Sepsis Surviving Guides 2012. Due to its high impact, a series of interventions to reduce the high mortality, have been proposed, such as the use of antibiotics at early stages.

Materials and Methods

This is a prospective, observational and transversal study, done at the RACGH from March through May 2015. The general objective of this study is to determine the principal epidemiological characteristics of the patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. The clinical files of the patients were reviewed and the data was consigned on data recollection sheets designed for this effect. With this in mind, 101 episodes of sepsis were analyzed with a variation in its complexity. Statistical analysis was performed of the variables of interest through the SPSS 2.0 program.

Results and Conclusions

No differences were found in gender, age, and comorbidities, depending on the severity of the infectious process, being sepsis, severe sepsis, or septic shock. However, there is an increment in mortality beginning at the age of 30 years. In addition, it demonstrated a difference in the mortality between sepsis versus severe sepsis and/or septic shock. The average hospital stay in a septic process is of 17 days. The lung is the most affected organ and with the greatest mortality in absolute numbers.

The infectious profile of RACGH is the same that international reports. However, there is a sub optimal gathering of culture samples, even though they are able to isolate in a microbiological way, they didn't have any impact in the mortality of this study, but they served to define the

microbiological profile of the infections in the RACGH. Additionally, it showed an isolation of 66% of the sample gathering with major sensibility when comparing two samples.

Regarding to the goals of the guidelines, the crystalloids do not have an impact in the mortality, regardless of the administrated volume. Levels of initial lactate of $.1.45$ mmol/L indicate severity of the infectious process and 3 mmol/L increase mortality. Also, it was demonstrated that the timing in the application of antibiotics in RACGH is approximately 3 hours from its diagnosis.

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1. Metas de intervención según Surviving Sepsis Campaign 2012.....</i>	10
<i>Tabla 2. Características epidemiológicas de los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico en el HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	21
<i>Tabla 3. . Comorbilidades de pacientes con Sepsis, sepsis severa y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.</i>	23
<i>Tabla 4 Resultados de los hemocultivos de acuerdo con el número de frascos utilizados, en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón, en el periodo de marzo a mayo del 2015.....</i>	24
<i>Tabla 5. Características microbiológicas de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	25
<i>Tabla 6. Cultivos obtenidos en 101 pacientes atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.</i>	26
<i>Tabla 7. Pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón, en el periodo de Marzo a Mayo del 2015, con foco infeccioso inicial a nivel pulmonar según si se les tomó cultivo de lavado bronquial y resultado del cultivo.....</i>	27
<i>Tabla 8. . Valor umbral de lactato para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	28
<i>Tabla 9. Metas alcanzadas en comparación SSC 2012 en los pacientes con sepsis y shock séptico en HRACG 2015.....</i>	31
<i>Tabla 10. Relación entre la mortalidad y algunas de las características estudiadas en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	32
<i>Tabla 11. Estudios de laboratorio y gabinete en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	33

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Cascada proceso Séptico. Fuente: Surviving Sepsis Campain 2012.....</i>	5
<i>Figura 2. Hospitalización mundial por sepsis.</i>	5
<i>Figura 3. . Costos en sepsis a nivel mundial. Fuente. World Sepsis Day Org. 2015.....</i>	6
<i>Figura 4. .Impacto Psicológico de los sobrevivientes sepsis.....</i>	7
<i>Figura 5. Incidencia de sepsis en EE.UU y Europa e inversión en investigación comparada con otras patologías como cáncer, enfermedad coronaria y VIH.</i>	8
<i>.....</i>	12
<i>Figura 6. Relación entre retraso de antibióticos y mortalidad, expresado en subgrupos en odd ratio de muerte por hora de retraso</i>	12
<i>Figura 7. Mortalidad asociado con el tiempo de aplicación de antibióticos en sepsis</i>	12
<i>Figura 8. . Distribución de los pacientes según diagnóstico clínico en el HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	18
<i>.....</i>	18
<i>Figura 9. Distribución etaria de los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico del HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	19
<i>.....</i>	19
<i>Figura 10. Análisis de sobrevida según diagnóstico sindrómico de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015...</i>	20
<i>Figura 11. Análisis de sobrevida según resultado del cultivo de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	26
<i>.....</i>	26
<i>Figura 12. Lactato sérico asociado a severidad en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.....</i>	29
<i>.....</i>	29
<i>Figura 13. Mortalidad asociada a colocación de antibióticos antes de una hora en pacientes con sepsis severa y shock séptico del HRACG del periodo de marzo a mayo del 2015.....</i>	30
<i>.....</i>	30

LISTA DE ABREVIATURAS

- AKIN: Acute Kidney Injury Network.
- ATB: Antibiótico.
- BG(-): Bacilos Gram negativos.
- cc: Centímetros cúbicos.
- CG(+): Cocos Gram positivos.
- CIE-10: Clasificación Internacional de enfermedades décima edición.
- col: colaboradores.
- CVC: Catéter venoso central.
- dL: Decilitros.
- DPCA: Diálisis peritoneal crónica ambulatoria.
- E. coli: *Escherichia coli*.
- ECV: Enfermedad cerebrovascular.
- EE.UU: Estados Unidos de América.
- Enf: enfermedad.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- HD: Hemodiálisis.
- HR: Hazard ratio.
- HRACG: Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
- IC 95: Índice confianza 95%
- ICC: Intervalo Intercuartil.
- INR: Relación internacional normalizada.
- IRC: Insuficiencia renal crónica.
- K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*.
- Kg: Kilogramos.
- L: Litros
- LCR: Líquido cefalorraquídeo.
- mg: Miligramos.

- min: minutos.
- mmHg: milímetros de mercurio.
- mmol: milimol.
- mm³: milímetros cúbicos.
- ng: nanogramos.
- P. mirabilis: *Proteus mirabilis*.
- PAS: Presión arterial sistólica.
- PAM: Presión arterial media.
- PCR: Proteína C Reactiva.
- PCT: Procalcitonina.
- R.A: Rafael Ángel.
- rpm: respiraciones por minuto.
- RX: Radiografía.
- *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*
- SDOM: Síndrome de disfunción orgánica múltiple.
- SDRA: Síndrome de distress respiratorio agudo.
- SEM: Servicio de emergencias médicas.
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- SNC: Sistema nervioso central.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- UCI: Unidad Cuidados Intensivos.
- US: Ultrasonido.
- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

La sepsis actualmente en el mundo ha tomado una relevancia particular. Esto debido a que el proceso fisiopatológico de la sepsis cada vez se entiende mejor, es considerado un proceso infeccioso el cual genera respuesta inflamatoria sistémica. A partir de este entendimiento y definiciones más claras se ha podido dar un mejor diagnóstico, abordaje y tratamiento dirigido de los pacientes quienes ingresan a un centro médico por un proceso infeccioso.

Desde hace varios años múltiples centros en todo el mundo han intentado normar y protocolizar la atención de los pacientes con sepsis, en especial los pacientes con sepsis severa y *shock* séptico. Pues hay varias intervenciones que han mostrado un impacto en la disminución de la mortalidad.

En el año 2012 se publica la obra *Surviving Sepsis Campaign Guideline* la cual, después de recolectar información de esta patología, genera una serie de pautas para el diagnóstico, este inicialmente era variable según los centros y muchas veces tardío. Con esta definición clara, se observó un aumento de los casos, su impacto en la salud y la mortalidad.

La guía propone una serie de intervenciones en unos periodos establecidos, las cuales si se realizan de forma adecuada van a generar un impacto en el manejo de los pacientes y su sobrevida.

Las metas propuestas corresponden al inicio temprano de antibióticos, antes de 1 hora. Toma de cultivos tempranos, marcadores de severidad como lactato sérico, control posterior a las intervenciones, volumen administrado y control de la diuresis.

El presente estudio pretende describir el perfil epidemiológico de la población con los diagnósticos de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico. También se buscan las comorbilidades asociadas que presentan los pacientes con sepsis y el impacto de estas en la evolución de los pacientes.

Basados en las recomendaciones de las guías, se pretende establecer el grado de aplicación de las metas y el impacto que esto pueda traer a la mortalidad de estos pacientes. Adicionalmente se describirá, como parte de las metas, la toma de cultivos y el perfil microbiológico encontrado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con sepsis, sepsis severa y *shock* séptico atendidos en el Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia entre marzo y mayo del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las principales variables socio-demográficas y condiciones de salud asociadas de la población en estudio.
2. Describir el perfil microbiológico y características de la infecciones en la población es estudio.
3. Evaluar el grado de cumplimiento de metas propuestas por la guía Surviving Sepsis 2012 en la población en estudio.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Sepsis (del griego sepo, que significa putrefacción) es el síndrome causado por una respuesta desproporcionada o inapropiada del organismo ante una infección. Es un proceso complejo el cual afecta a cualquier persona, se origina en múltiples lugares y causado por diferentes microorganismos. Además, se puede presentar con una multitud de síntomas y signos, ninguno específico, varía en gravedad desde una leve y corta fiebre a un *shock* séptico fatal. Sepsis, sepsis severa y *shock* séptico son un continuum de gravedad clínica y fisiopatológica (21).

El proceso infeccioso va a presentar una evolución paulatina por cada una de las etapas las cuales se definirán a continuación:

Infección

Proceso causado por la invasión por parte de un microorganismo patógeno o potencialmente patógeno de un tejido, cavidad corporal o fluido habitualmente estéril, el cual causa enfermedad. (1,37).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Respuesta inflamatoria sistémica que aparece como consecuencia de diversas agresiones clínicas y se manifiesta por dos o más de las siguientes hallazgos (en ausencia de otras causas conocidas para su alteración) (1):

- Temperatura $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $> 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg (o necesidad de ventilación mecánica).
- Leucocitos en sangre $> 12\ 000/\text{mm}^3$ o $< 4\ 000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras (bandas).

- Elevación de Proteína C reactiva (PCR) > 2 desviaciones estándar de lo normal.
- Elevación procalcitonina (PCT) > 2 desviaciones estándar de lo normal.
- Alteración del estado mental.
- Edema significativo o balance positivo de fluidos > 20cc/Kg en 24 horas.

Sepsis.

Sospecha de infección o confirmación de está, con 2 o más signos de SRIS.

Sepsis Severa.

Sepsis asociada con disfunción orgánica que induce hipoperfusión tisular aguda. Disfunción orgánica se asocia a: (1)

- a) Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), fracción inspiratoria <250.
- b) Lesión renal aguda (AKIN) diuresis < 0.5cc/Kg/h mayor 2 horas a pesar de reanimación con volumen aumento creatinina > 0.5 mg/dL.
- c) Coagulopatía. INR > 1.5
- d) Disfunción hepática. Bilirrubina plasmática total >4 mg/dL.
- e) Íleo paralítico.
- f) Hipotensión inducida por sepsis.
- g) Elevación lactato sérico.
- h) Trombocitopenia < 100 000 MI

Shock Séptico.

Sepsis grave con hipotensión (PAS < 90 mm Hg, PAM < 60 mm Hg o descenso de PAS > 40 mm Hg) pese al aporte adecuado de líquidos (incluye los pacientes que no están hipotensos tras recibir fármacos inotrópicos o vasopresores).

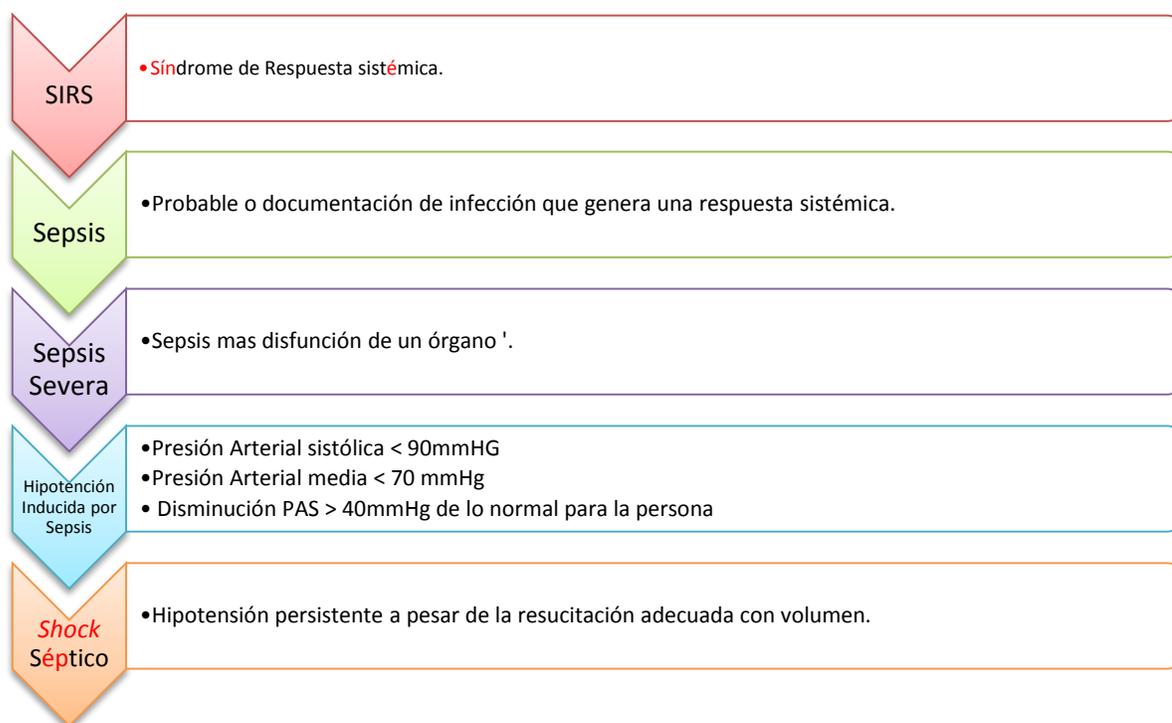


Figura 1. Adaptación Cascada proceso Séptico. Fuente: Surviving Sepsis Campaign 2012. (1)

Epidemiología

La incidencia de sepsis va desde 0.5-1.5/1000 personas, en el año 2012 se reportaron 750 000 casos de sepsis severa y *shock* séptico en Estados Unidos de América. La incidencia ha ido en aumento desde 1991 con el mejoramiento de las definiciones de lo que comprende el síndrome séptico. La sepsis se ha convertido en la segunda causa de muerte en las unidades de cuidado crítico no coronario. (22) En estas unidades de cuidado intensivo se calcula habrá entre un 10%-25% de los pacientes internados por sepsis o sepsis severa. (2,5)

También se ha observado un aumento en las hospitalizaciones con este diagnóstico de forma exponencial entre el 2000 y el año 2008, con un aumento en el diagnóstico del 103%. (Figura 2) (24) Esto trae, por ende, un aumento de los recursos destinados a esta patología, por lo tanto se puede ver en países con adecuado control del gasto como Estados Unidos, Reino Unido y Alemania donde entre



Figura 2. Hospitalización mundial por sepsis Fuente: World Sepsis Day Org. 2015. (24)

los años 1997 y el año 2008 ha incrementado el recurso invertido de forma exponencial. En Alemania se han documentado costos entre 25 000 a 55 000 euros por episodio de sepsis severa, al traer costos inclusive más altos en comparación con la enfermedad coronaria. (24, 26) (Figura3). Sin embargo, el registro de esta información depende del sistema de recolección de datos de cada



Figura 3. Costos en sepsis en EE.UU y Europa. Fuente. World Sepsis Day Org. 2015. (24)

uno de los países, el cual es muy variado y depende directamente de la condición económica de cada país. (23,24).

En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, el sistema de estadística trabaja con el sistema internacional del CIE- 10. Durante un periodo de dos años, el cual correspondió al periodo 2013-2014 y 2014-2015. Se ingresó el

diagnóstico de septicemia (Choque séptico) mediante el código A 41.9 en 232 ocasiones. En el año 2013 para un total de casos de 122 y en el año 2014 de 110 casos. Sin embargo, el sistema no hace diferencia entre los estadios del síndrome séptico. (27)

Por otro lado, se obtuvieron datos de la base de estadística de la Unidad de Cuidados intensivos del HRACG, en donde durante el periodo 2013-2014 se documentaron 26 casos de *shock* séptico, con una mortalidad 15 (57.6%) pacientes. Con el diagnóstico de sepsis severa se documentaron 6 pacientes de los cuales solo falleció 1, para una mortalidad asociada de 16% con una muestra pequeña. (28)

En este espectro de variabilidad en los datos también se encuentran importantes diferencias respecto a la mortalidad, la cual oscila desde 24% hasta 56% en algunos estudios (25,26). Esta depende de dónde se sitúe el proceso infeccioso y su afectación a los diferentes sistemas, dicho de otra forma si la persona se encuentra en sepsis, sepsis severa o *shock* séptico. (3,4) La sepsis constituye un 60-80% de las muertes en países en desarrollo. Mata más de 6 millones de niños entre lactantes, pre-escolares y al menos 100.000 madres después del parto cada año. En el mundo, cada pocos segundos alguien con sepsis muere. (24)

Es importante reconocer que a pesar de la alta mortalidad de esta patología, se documenta que solo aproximadamente 32% de estos pacientes se encuentran en Unidades de Cuidado Crítico. (3)

Actualmente se han documentado factores de riesgo para el desarrollo del síndrome séptico. La edad, al ser máxima después de los 80 años, inmunosupresión asociada con medicamentos y gérmenes resistentes (2,5)

Por lo tanto el impacto de esta patología es importante para la determinación del sitio de infección primaria, ya que puede predecir el riesgo de evolución a sepsis, sepsis severa o *shock* séptico, como factor de riesgo según el lugar anatómico. Se encuentran series en donde se



documenta el desarrollo de sepsis ante un proceso infeccioso hasta un 71% asociado con procesos neumónicos. (3)

Desde el punto socio-cultural la sepsis tiene un impacto severo sobre la persona afectada. Su calidad de vida posterior a sobrevivir un episodio de sepsis severa o *shock* séptico cambia radicalmente, también presenta un impacto familiar y económico severo. Cuando se compara con otras patologías las cuales producen también un impacto psicológico importante (29). (Figura 4).

La sepsis, como se ha mostrado anteriormente, es una patología que cada día se diagnóstica más, debido al mejoramiento en las definiciones y diagnóstico. Ayudado con el avance tecnológico. También se

Figura 4. Impacto Psicológico de los sobrevivientes sepsis. Fuente: World Sepsis Day Org. 2015. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(5):421-34. (36)

ha mostrado el alto impacto que tiene en los servicios de salud pública y el gasto que implica estas patologías, las cuales no son infrecuentes. Además se muestra el impacto

en los pacientes, familiares y sociedad de quienes sobreviven un cuadro séptico severo. Sin embargo, la sepsis a diferencia de otras enfermedades se encuentra relegada en el campo de la investigación y atención. Por tal razón para una adecuada atención de un proceso séptico se requiere del suficiente equipo multidisciplinario, el cual la mayoría de veces no se cuenta, lo anterior atrasa el tratamiento y empeora el pronóstico del paciente. Los diferentes sistemas de salud siguen aplicando sistemas de cultivo tradicional para la identificación de organismos, lo cual trae un atraso diagnóstico importante y un costo adicional, con la morbi-mortalidad que esto implica. Por otra parte el área de la investigación en nuevos medicamentos contra los gérmenes causales es poco comparado con respecto a medicamentos cardiovasculares u oncológicos.

También es poca la investigación destinada a disminuir o mediar la respuesta inmunológica ante un proceso infeccioso. Por cuanto estas investigaciones y medicamentos se desvían hacia el área de enfermedades autoinmunes, las cuales tienen mucha menor mortalidad. (24). (Figura 5).



Figura 5. Incidencia de sepsis en EE.UU y Europa e inversión en investigación comparada con otras patologías como cáncer, enfermedad coronaria y VIH. Fuente: World Sepsis Day Org 2015.(24)

Etiología

Aunque está claro que la causa más frecuente del síndrome séptico son las infecciones bacterianas, cualquier microorganismo puede provocar esta respuesta a un proceso infeccioso, como por ejemplo hongos, virus y protozoos. En España se ha descrito que el 57,7% de los casos de sepsis son debidos a bacterias Gram negativas, fundamentalmente *Escherichia coli* (36,3%), seguidos por especies de *Klebsiella spp.* (5,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%). Asimismo las bacterias Gram positivas suponen el 42% de los casos, sobre todo estafilococo coagulasa negativo (11%), neumococo (9%) y *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible (7,5%). Las infecciones por Gram positivos han tenido un repunte importante como causantes de sepsis en los últimos años, en su mayoría asociado con la resistencia antibiótica. (5,8) Los hongos suponen alrededor del 5% de los casos según las series (3,21). El 83% de los casos son de origen comunitario y el foco pulmonar es el más frecuente (56%), seguido del urinario-ginecológico (20%). Entre los nosocomiales, el origen pulmonar de la sepsis oscila entre el 25% en las salas de hospitalización convencionales y el 55% de los adquiridos en las UCI. (21)

Fisiopatología

Los eventos fisiopatológicos que tienen lugar en la sepsis son múltiples y complejos además afectan a varios sistemas. En general, los factores virulentos de los microorganismos inician los efectos nocivos de la infección, aunque son luego los mecanismos del huésped quien los perpetúa y amplifica, para generar una respuesta generalizada la cual afecta a tejidos normales lejos del foco inicial. Por lo tanto el motivo por el cual la interacción patógeno-huésped da lugar a un proceso infeccioso contenido con mínimo daño tisular o, por el contrario, desencadena una activación excesiva y anómala de las respuestas inmunitarias para producir sepsis, sepsis severa o *shock séptico* depende de múltiples factores, algunos propios del germen y otros del paciente como por ejemplo la predisposición genética o comorbilidad. (21)

Surviving sepsis campain 2012 Guideline (1)

Surviving sepsis campain o Campana para sobrevivir a la sepsis se creó en el año 2002, es un programa global creado por sociedades *profesionales (Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine, Erasme University Hospital, Brussels, Belgium)*, con el objetivo de reducir las tasas de mortalidad de la sepsis severa con base en medicina basada en evidencia. Es un documento realizado por consenso de múltiples publicaciones médicas. La primera guía fue publicada en el año 2004 con revisiones en el 2008.

Para el año 2012 hubo una revisión de las nuevas guías con actualizaciones hasta la modernidad. En estas guías se encuentran datos importantes respecto al manejo del espectro de la sepsis. Desde su manejo inicial y las intervenciones requeridas en cada etapa del proceso séptico, mostrando, de esta manera, la morbi-mortalidad, según las intervenciones aplicadas.

Sin embargo, las extensas revisiones muestran datos de gran variabilidad en todo el planeta. Hay reportes internacionales los cuales muestran diferencias en el manejo de la sepsis, su espectro en las unidades de cuidados intensivos y salones de medicina de forma variable según los recursos de los diferentes países. (24,25)

Intervenciones

Desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, estas guías dan recomendaciones de ciertas intervenciones que tienen un impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes quienes

desarrollan síndrome séptico en busca de metas, las cuales aumentan las posibilidades de sobrevivida de este grupo de pacientes.

Estas intervenciones constan de:

- Reanimación adecuada con volumen, especialmente cristaloides durante las primeras 6 horas de reconocimiento, con una prueba de volumen de 30 cc/Kg de peso real para mantener PAM adecuada.
- Cultivos de sangre y otros tejidos estériles antes del inicio de antibióticos.
- Inicio de los antibióticos dentro de 1 hora de reconocida la sepsis o su espectro.
- Estudios de imagen dirigidos para la confirmación del diagnóstico.
- Vasopresores para mantener perfusión a pesar de prueba de volumen. De predilección norepinefrina como segundas opciones epinefrina, vasopresina y evitar dopamina.
- Evitar el uso de hidrocortisona si la estabilidad hemodinámica se alcanzó con volumen y vasopresores.

También se establecen metas a cumplir a las 3 y 6 horas del abordaje. (Tabla 1)

Tabla 1. Metas de intervención según Surviving Sepsis Campaign 2012.

METAS	
	REALIZADAS A LAS 3 HORAS DE ABORDAJE.
1.	Medición lactato sérico.
2.	Obtención de hemocultivos previo al uso de antibióticos.
3.	Administración de antibióticos de amplio espectro.
4.	Administrar 30 ml/Kg de cristaloides para hipotensión o lactato >4 mmol/L

	REALIZADAS A LAS 6 HORAS DE ABORDAJE
3.	Nueva medición de lactato sérico.

Fuente: Surviving Sepsis Campaign 2012.

En este trabajo se obtendrán y se valorarán algunas de las metas y el cumplimiento de estas, a saber el valor del lactato sérico inicial, la obtención de cultivos tempranos, la administración de antibióticos de amplio espectro de forma temprana, reanimación con cristaloides y lactato sérico control. Estas variables son escogidas al ser valoradas, ya que por estudios de medicina basada en evidencia se muestra un mayor impacto en la evolución de esta patología, además son mediciones e intervenciones realizadas en este centro médico.

Estas intervenciones se consideran importantes debido a estudios que demuestran lo siguiente:

El lactato sérico es una de las metas iniciales más importantes a determinar, ya que desde el punto de vista fisiopatológico, traduce la gravedad del proceso infeccioso, muchas veces antes de manifestaciones clínicas como la hipotensión. Los valores de lactato indican de forma indirecta hipoperfusión tisular y, por ende, un mecanismo anaeróbico de obtención de energía por parte de la célula. Sin embargo los valores pueden estar falsamente elevados en condiciones como aumento de daño celular no mediado por hipoperfusión o disminución del aclaramiento hepático por diferentes causas. (30).

Lo verdaderamente destacable del lactato sérico, con valores > 4 mmol/L, predice una mortalidad del 30%, la cual es alta al considerar que la hipotensión confiere una mortalidad del 36%, sin embargo cuando presenta hipotensión arterial y lactato sérico >4 mmol/L es del 46% (26).

Con respecto a la toma de cultivo, en diferentes estudios se ha documentado que pacientes en shock séptico o sepsis severa presentaran cultivos positivos entre un 30% a 50%.⁽³¹⁾ Sin embargo, hay pocos estudios los cuales muestren un impacto en la mortalidad, según el aislamiento de un germen o no. Aun cuando, *Kumar y col.* documentaron aumento del riesgo relativo de mortalidad cuando no hay aislamiento microbiológico, sin importar tanto el tipo de bacteria o el lugar de

adquisición. (Figura 6)

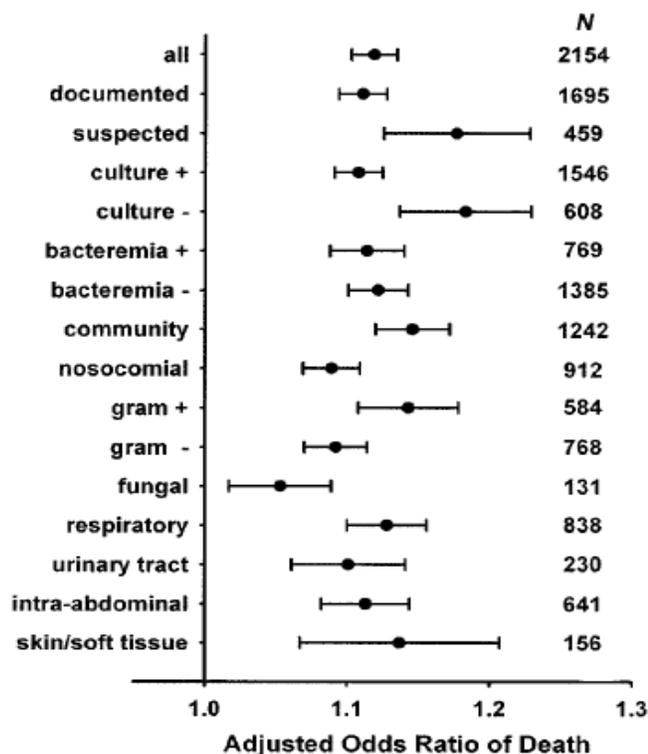


Figura 6. Relación entre retraso de antibióticos y mortalidad, expresado en subgrupos en odd ratio de muerte por hora de retraso. Barras muestran IC 95%. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 6

El parámetro que ha demostrado mayor impacto en la sobrevivida de los pacientes con sepsis es el inicio temprano de antibióticos de amplio espectro. (Figura 7). Sin embargo, el antibiótico debe ser el adecuado. Tampoco se ha logrado demostrar diferencia en la mortalidad entre monoterapia o tratamiento combinado. Lo importante es que por cada hora de retraso la mortalidad aumenta 7.6%. (31-35).

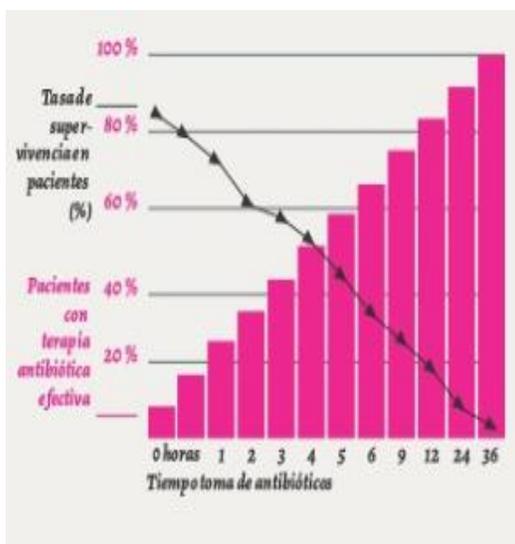


Figura 7. Mortalidad asociado con el tiempo de aplicación de antibióticos en sepsis. Fuente: World Sepsis Day Org. 2015. (24)

Estudios preliminares

La literatura publicada en Costa Rica respecto a sepsis, sepsis severa y *shock* séptico es escasa, diversa y enfoca varios aspectos. Sin embargo, no se encuentran estudios que aborden esta patología desde su aspecto sindrómico. Tampoco se cuenta con estadística local desde el punto de vista de sepsis. (9)

A pesar de no haber datos locales, el *shock* séptico sigue presentando mortalidad alta (30%-50%), como un factor importante es un diagnóstico tardío. (9) A pesar de que existen recomendaciones locales (10) e internacionales del manejo inicial de la sepsis, como meta para disminuir la mortalidad no hay estudios de si su manejo inicial se está realizando de manera completa y correcta. Estudios locales que muestran datos asociados con infecciones de diferentes órganos y su asociación con sepsis en algunos de ellos.

Villalobos y col. en una serie de 72 pacientes en el Hospital México con bacteriemia por *S. aureus*, documenta aproximadamente 50% pacientes con sepsis severa o *shock* séptico. Mortalidad del 30% a los 30 días, pero con un aumento de hasta 67% en mayores de 60 años. (11)

Como ya se planteó, la infección que la mayoría de veces conduce a sepsis o sepsis severa es la neumonía, por cuanto se ha podido encontrar algunos datos los cuales sirven de referencia, pero no se cuenta con grandes bases de datos o actualizaciones frecuentes. De ahí que se puede ver la incidencia de la región central sur por *Coto y col.* desde 2006 a 2010, en donde se reportó 4985 neumonías, de la cuales 68,16 % fueron atendidas en hospitales. En esa medida se han encontrado mayor incidencia en mayores de 80 años y menores de 5 años (12,15).

Navarro y Salas realizaron recientemente un estudio el cual muestra lo indicado por la información internacional respecto a neumonías adquiridas en la comunidad, con presentación severa. Que el germen más frecuentemente asociado es *Streptococcus pneumoniae*. (13)

Salas, Donato (14), también de forma retrospectiva, ha documentado que la neumonía nosocomial en Hospital Calderón Guardia durante un periodo de 5 años está dada por Bacilos Gram negativos entéricos (*Enterobacter*, *E.coli*, *K. pneumoniae*) y estafilococos.

Castro Sánchez y col (17) analizaron una serie de 46 niños con fractura expuesta en el Hospital Nacional de Niños, por lo tanto han encontrado una incidencia de sepsis de un 4 %, la cual es menor a lo reportado en otras series internacionales, con un manejo igual a lo establecido por otros centros, con uso de antibióticos bajo espectro.

MATERIALES Y MÉTODOS

METODOLOGÍA GENERAL

El estudio es prospectivo, transversal y observacional. La muestra incluye pacientes del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia a los cuales se le realizaba el diagnóstico de sepsis, sepsis severa o *shock* séptico basados en las definiciones de las Guías Surviving Sepsis Campaign 2012 en el periodo que comprende del 1 de Marzo del 2014 al 31 de mayo de ese mismo año.

Los pacientes fueron admitidos en el estudio al momento de documentarse un proceso infeccioso con respuesta sistémica, por otro lado se encontraban al revisar diariamente las listas de diagnósticos de los pacientes hospitalizados en los servicios incluidos. También mediante información de los médicos tratantes de forma directa y se incluían una vez revisados los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se recabaron los datos del Expediente Clínico desde el momento del diagnóstico y hasta las 6 horas de hecho el diagnóstico, necesarios para el análisis de variables mediante una Hoja de Recolección de Datos (Anexo 1) especialmente confeccionada para el estudio. En ningún caso se solicitó información o estudios adicionales a los consignados en el expediente. Luego de las 6 horas siguientes solo se dio seguimiento a los cultivos tomados dentro de estas 6 horas, al ser estos positivos o negativos, por último se siguieron hasta su fecha de egreso fuera esta al hogar o por fallecimiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados en Salones de Medicina, Cirugía, Neurociencias y Cuidados Intensivos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.
- Pacientes quienes cumplan criterios diagnósticos de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico según las Guías de Surviving Sepsis 2012.
- Igual o mayor a 18 años.
- Género: sin restricción de género.
- Etnia: sin distinción de etnia.
- No se requiere ninguna prueba o laboratorio adicional a aquellas quienes fueron solicitadas o realizadas por los médicos tratantes del caso en específico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes pertenecientes a clases especiales o vulnerables (niños menores de 18 años, mujeres embarazadas, privados de libertad o pacientes con autonomía disminuida).
- Pacientes que se encuentren en síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) al momento del abordaje.
- Comorbilidad que tenga efecto directo en la hipotensión y datos de hipoperfusión como *shock* cardiogénico de tipo estructural, insuficiencia suprarrenal, *shock* hipovolémico asociado con sangrado activo y *shock* de tipo obstructivo.
- Pacientes referidos de otros centros médicos quienes ya cuenten con el diagnóstico de sepsis, sepsis severa o *shock* séptico y que ya se haya realizado alguna intervención en el centro de referencia. Como el uso de antibióticos, desde el momento que el paciente consulta de forma inicial hasta que es valorado en el HRACG.
- Paciente que tenga más de 6 horas del diagnóstico de sepsis, sepsis severa o *shock* séptico al cual no se le haya realizado ninguna intervención.
- Pacientes con diagnósticos quienes pueden generar datos de respuesta inflamatoria sistémica o *shock*, sin tener causa infecciosa asociada clara como pancreatitis aguda, leucemias agudas, neutropenia febril, enfermedad reumatológica activa y hepatopatía descompensada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: para variables cuantitativas medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar) para variables cualitativas distribuciones de frecuencia absolutas y relativas.

Para la comparación de promedios (velocidad de crecimiento): se utilizó el análisis de varianza o la prueba de Kruskal-Wallis en aquellos casos en los cuales la prueba de Bartlett indicaba que no era recomendable utilizar el análisis de varianza.

Para la comparación entre variables cualitativas se utilizó la prueba Mid-p exacto.

Para el análisis de sobrevida: estimaciones de sobrevida de Kaplan-Meier y para la comparación de las curvas de sobrevida la prueba de Log Rank.

Se estableció un nivel de significancia de 0,05.

Para los valores de corte de prueba específicas se utilizó Kolmogorov-Smirnov y U de Mann Whitney. Asociado análisis de la curva COR.

DEFINICIONES

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: respuesta generada por el cuerpo ante diferentes estímulos, muchas de las veces por procesos infecciosos caracterizado por:
 - Temperatura $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $> 38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$.
 - Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto.
 - Frecuencia respiratoria > 20 rpm o $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg (o necesidad de ventilación mecánica).
 - Leucocitos en sangre $> 12\ 000/\text{mm}^3$ o $< 4\ 000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras (bandas).
 - Elevación de Proteína C reactiva (PCR) > 2 desviaciones estándar de lo normal.
 - Elevación procalcitonina (PCT) > 2 desviaciones estándar de lo normal.
 - Alteración del estado mental.
 - Edema significativo o balance positivo de fluidos $> 20\text{cc/Kg}$ en 24 horas.

- Sepsis: Sospecha de infección o confirmación de está, con 2 o más signos de SRIS.

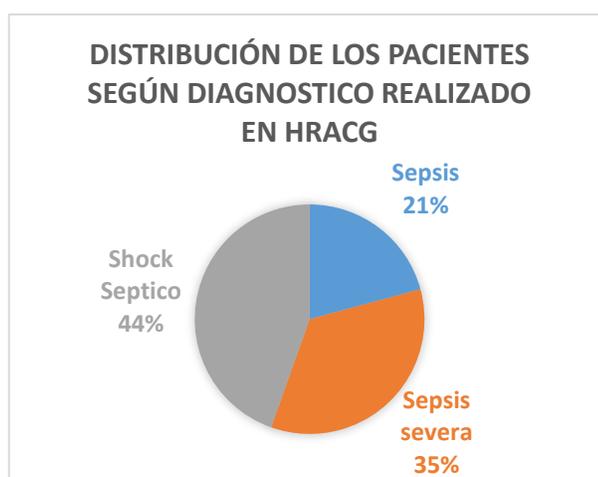
- Sepsis Severa: Sepsis asociada con disfunción orgánica o infección que induce hipoperfusión tisular aguda.
- Shock Séptico: Sepsis grave con hipotensión (PAS < 90 mm Hg, PAM < 60 mm Hg o descenso de PAS > 40 mm Hg) pese al aporte adecuado de líquidos.
- Infección adquirida en la comunidad: infección documentada en el ámbito comunitario o en un Hospital en las primeras 48 horas del internamiento.
- Infección asociado con servicios de salud: infección que cumple con criterios infección adquirida en la comunidad más la presencia de alguno de estos elementos: a) Residencia en Hogares de Cuidado crónico como Hogares de Ancianos, b) Hospitalización por al menos 2 días en los últimos 3 meses, c) Cuidados de la salud ambulatorios como curación de heridas o administración de fármacos parenterales en el último mes, d) Hemodiálisis o Quimioterapia ambulatoria en el último mes.
- Infección nosocomial: infección documentada en un Hospital después de las primeras 48 horas del internamiento o posterior a una hospitalización en las primeras 48 horas post-egreso.
- Diuresis meta: tasa de filtración glomerular demostrada por una diuresis mayor de 0.5cc/Kg/h.
- Meta volumétrica: cantidad de cristaloides definidos por Surviving Sepsis Campaign para una adecuada reanimación, la cual corresponde a 30cc/Kg.
- Aislamiento microbiológico: Germen aislado por el laboratorio de microbiología del HRACG, el cual puede corresponder a bacterias u hongos.
- Población general: es el grupo de pacientes con un proceso infeccioso, sea este sepsis, sepsis severa o *shock* séptico.
- Tratamiento empírico amplio espectro: medicamento antibiótico administrado de forma inicial, sin tener aislamiento microbiológico. Guiado por el lugar de infección y la epidemiología local.
- Stock: palabra inglesa que traduce sentido de existencia. En este caso aplica a la existencia de antibióticos en el lugar de atención.
- Censurado: Grupo de pacientes que salen de la estadística, ya que han sido egresados.

RESULTADOS

I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Un total de 101 pacientes fueron incluidos en el estudio los cuales se encuentran divididos en tres poblaciones diferentes, pacientes con sepsis son 21 pacientes (20.7%), sepsis severa 35 pacientes (34.6%) y *shock* séptico con 45 pacientes (44.5%). [Figura8]

Figura 8. Distribución de los pacientes según diagnóstico clínico en el HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.



Según distribución por género en la población general, los grupos tuvieron comportamiento homogéneo obteniendo un 51% en género masculino y 49% de género femenino. Dentro de los grupos se encontró un 62% de mujeres y un 38% en hombres. [Tabla 2].

Con respecto a la edad de los pacientes, se encontraron casos en todos los grupos etarios, al ser el más joven de 18 años, limitado por criterio de inclusión y la de mayor edad de 106 años. Con respecto al total de los pacientes el 53% eran mayores a los 60 años, presentándose la mayoría de los pacientes mayores a 70 años (44%). Por el contrario, por debajo de los 50 años, los grupos se comportan de forma similar cuando se distribuyen por décadas. No se encontró ninguna diferencia con respecto a la edad si se analiza entre sepsis, sepsis severa y *shock* séptico. [Figura 9]. La edad promedio de adquisición de un proceso séptico fue de 63.7 años.

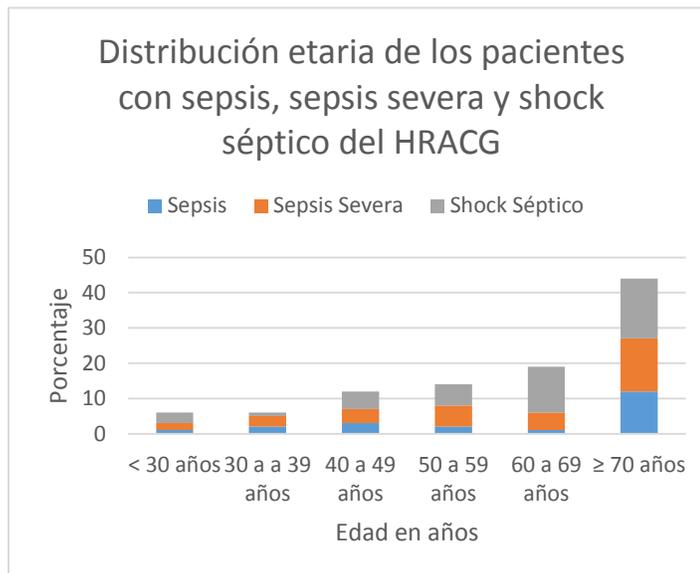


Figura 9. Distribución etaria de los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico del HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

La distribución de los pacientes según localización por servicios en el HRACG en donde se realizó el diagnóstico y manejo durante las primeras 6 horas de un proceso infeccioso fue 80% servicio de emergencias médicas, 16% salones de medicina y 4% en UCI. En el SEM se manejó el 100% de los procesos de sepsis. También el 69% de los pacientes en *shock* séptico de forma inicial fue abordado por el SEM.

Se obtuvo una estancia promedio para la población general de 17.2 días. La estancia promedio entre los grupos de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico con una estancia de 12.2 días, 18.6 días y 17.2 días respectivamente. [Tabla 2].

De acuerdo al lugar de infección inicial en el momento de efectuarse el diagnóstico. Se documentó tanto en la población general como por subgrupos que el órgano más involucrado es pulmón en un 47%. Los otros lugares más afectados fueron piel en un 17%, tracto genitourinario en un 16% sin existir diferencia entre subgrupos. Se encontró un 11% de diagnóstico de sepsis de foco desconocido y un 8% asociado a patología abdominal. [Tabla 2]

Datos obtenidos del lugar de adquisición del proceso infeccioso, se encontró que 66% fueron adquiridos en la comunidad, 22% nosocomiales y un 12% asociado con los servicios de salud sin diferencia significativa entre los subgrupos.

Con respecto a la mortalidad de los 101 pacientes el 67% sobrevivió por lo tanto logró egresarse de HRACG mientras el 33% falleció. Observándolo por grupos solo 1 paciente que ingresó por sepsis falleció correspondiendo a un 5% en el grupo de sepsis. De los pacientes quienes ingresaron por sepsis severa fallecieron 13 pacientes (37%). Y los 45 pacientes que presentaron *shock* séptico 19 fallecieron los cuales corresponden a un 42%.

Se muestra una diferencia significativa en mortalidad entre sepsis versus sepsis severa y *shock* séptico ($p < 0.027$), pero no hay diferencia en mortalidad en este centro entre los pacientes que presentan sepsis severa o *shock* séptico. [Figura 10].

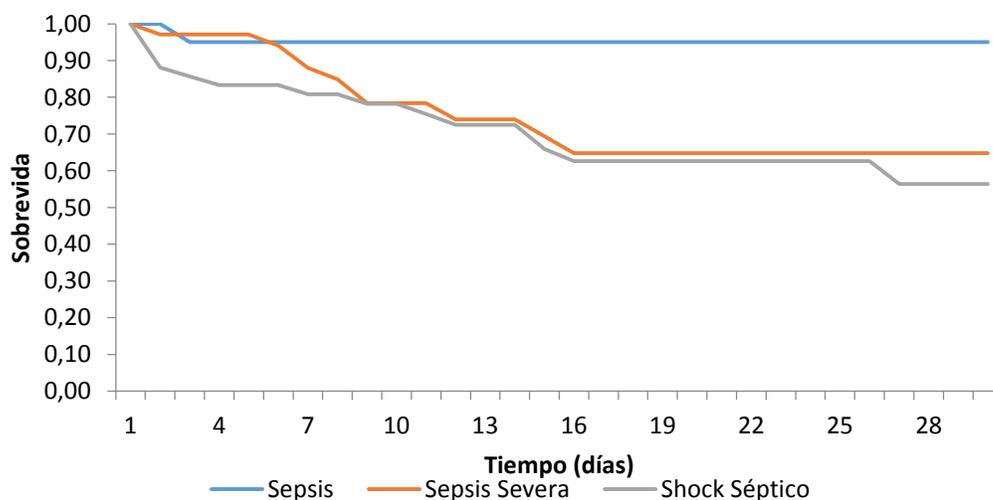


Figura 10. Análisis de supervivencia* según diagnóstico sindrómico de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015

*El valor de p de la comparación de las curvas de supervivencia fue $> 0,05$

Tabla 2. Características epidemiológicas de los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico en el HRACG en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

Variable	Sepsis (n=21)		Sepsis Severa (n=35)		Shock Séptico (n=45)		Total (n=101)		
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo									
Masculino	8	38%	20	57%	24	53%	52	51%	
Femenino	13	62%	15	43%	21	47%	49	49%	
Edad Promedio (años)									
±DS	67,5	±22,3	62,4	±20,6	62,9	±17,3	63,7	±19,5	p>0,05
Grupos de edad									
< 30 años	1	5%	2	6%	3	7%	6	6%	
30 a 39 años	2	10%	3	9%	1	2%	6	6%	
40 a 49 años	3	14%	4	11%	5	11%	12	12%	
50 a 59 años	2	10%	6	17%	6	13%	14	14%	
60 a 69 años	1	5%	5	14%	13	29%	19	19%	
≥ 70 años	12	57%	15	43%	17	38%	44	44%	
Servicio de atención									
Emergencias	21	100%	29	83%	31	69%	81	80%	
Medicinas	0	0%	6	17%	10	22%	16	16%	
UCI	0	0%	0	0%	4	9%	4	4%	
Estancia promedio (días)									
±DS	12,2	±7,4	18,6	±17,5	18,6	±17,0	17,2	±15,8	p>0,05
Foco infeccioso inicial									
Pulmón	8	38%	17	49%	22	49%	47	47%	
SNC	0	0%	1	3%	0	0%	1	1%	
Abdomen	1	5%	1	3%	6	13%	8	8%	
Piel	6	29%	5	14%	6	13%	17	17%	
Genitourinario	3	14%	8	23%	5	11%	16	16%	
Asociado con dispositivos	0	0%	0	0%	1	2%	1	1%	
Desconocido	3	14%	3	9%	5	11%	11	11%	
Lugar de adquisición sepsis									
Adquirido comunidad	17	81%	24	69%	26	58%	67	66%	
Nosocomial	2	10%	7	20%	13	29%	22	22%	
Asociado servicios de salud	2	10%	4	11%	6	13%	12	12%	
Condición del paciente									
Vivo	20	95%	22	63%	26	58%	68	67%	
Fallecido	1	5%	13	37%	19	42%	33	33%	
Promedio de sobrevivencia e IC95%	28,7	26,1 - 31,2	46,2	35,6 - 56,8	36,4	27,0 - 45,8	43,1	36,2 - 50,1	

En cuanto a la relación de mortalidad y foco infeccioso. El que se relacionó con mayor mortalidad fue el asociado con dispositivos del 100%, ya que murió el único paciente. Con respecto al segundo foco más frecuente, fueron los procesos infecciosos de foco desconocido en un 55%. El tercer lugar más frecuente de producir mortalidad fue el pulmón para 36%, al ser este el foco de mayor afectación, como se vio anteriormente, comparte una mortalidad similar al abdominal en un 38%, cabe resaltar que la mayoría pacientes eran del área médica. Piel y sistema genitourinario presentan una mortalidad similar para un 17% y 16% respectivamente.

Con respecto al lugar de adquisición del total de 33 pacientes muertos, un 30% fue adquirido en la comunidad. 45% nosocomial y 25% asociado con servicios de salud. Sin que exista diferencia significativa (>0.05) en la mortalidad, según el lugar de adquisición del proceso séptico.

II. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDAD DE LOS PACIENTES CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO

De los 101 pacientes el 60 % presentan Hipertensión arterial, 31% presentan Diabetes Mellitus tipo 2. Como las dos comorbilidades más frecuentes.

Asimismo se encontró 23% de endocrinopatías las cuales en su mayoría correspondían a hipotiroidismo, obesidad y dislipidemia. Se documentó 22% de neumopatías a expensas de enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y asma bronquial.

Se identificó un 21% de pacientes con enfermedad neurológica previa, la mayoría por enfermedad cerebro vascular (ECV), demencia y cefaleas. En nefropatía se encontró un 19% más que todo de insuficiencia renal crónica (IRC) en su mayoría estadios II y III. Ninguno de los pacientes a la hora de ingresas tenía ningún tipo de soporte renal ambulatorio fuera diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) o hemodiálisis (HD).

En cuanto a las comorbilidades encontradas en los pacientes con síndrome séptico no se encontró ninguna enfermedad que predisponga directamente o se asocie con sepsis, sepsis severa o *shock* séptico. [Tabla 3] Tampoco se determinó ninguna patología asociada directamente con la severidad.

Tabla 3. Comorbilidades de pacientes con Sepsis, sepsis severa y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	61	60
Diabetes mellitus tipo 2	31	31
Endocrinopatías	21	21
Neumopatías	22	22
Neuropatías	21	21
Nefropatías	19	19
Cardiopatías	16	16
Neoplasias	10	10
Uso de inmunomoduladores	7	7
Trasplante	6	6
Enf. Hematológica	4	4
Uropatía	4	4
Esteroides uso crónico	4	4
Hepatopatías	3	3
Enf. Gastrointestinal	3	3
Quimioterapia	3	3
Enf. Reumatológica	3	3
Trombosis	1	1
Anticoagulación	1	1
VIH	1	1
Inmunodeficiencia primaria	1	1
Total	101	100.0

III. PERFIL MICROBIOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES

De los 101 pacientes con procesos infecciosos, se tomaron 50 hemocultivos esto corresponde a un 50% de los pacientes de la población general. Entre los grupos se observa un aumento de la toma de hemocultivos según la severidad del proceso infeccioso. Se tomó hemocultivos en un 24% para sepsis, 43% sepsis severa y 67% en *shock* séptico. No se hizo ninguna diferenciación del lugar de toma de los hemocultivos estos podrían ser de muestra periférica como de CVC.

Solamente un 56% de los pacientes a los cuales se les realizó hemocultivo se tomaron dos frascos, el 44% restante solo se tomó una muestra. Cuando se analizó el número de hemocultivos recolectados a los cuales se les tomó solo un frasco fueron 20 pacientes, de los cuales se aisló

germen en un 35%. Sin embargo en los pacientes que se tomaron dos muestras fueron 29 pacientes, de los cuales se logró aislar un germen en un 66% (p 0.042). [Tabla 4]

Tabla 4 Resultados de los hemocultivos de acuerdo con el número de frascos utilizados, en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón, en el periodo de marzo a mayo del 2015.

No de frascos de hemocultivo	Hemocultivo Negativo		Hemocultivo Positivo		Total	Valor de p
	n	%	n	%		
1 Frasco	13	65%	7	35%	20	
2 Frascos	10	34%	19	66%	29	0,042

De los hemocultivos tomados, el 54% tuvo cultivos positivos por un germen. Por lo tanto el germen más aislado el *S. aureus* en 26%, seguido por *E. coli* y *K. pneumoniae* en un 19% y 15% respectivamente. [Tabla 5]

Con respecto a la toma de muestras urinarias de los 101 pacientes, se les tomó muestra a 68 pacientes quienes corresponden al 67% de la población total. De los 68 cultivos tomados, solo 12 (18%) de ellos fueron positivos por un germen, por tanto los gérmenes más frecuentemente aislados *E. coli* 25%, *K. pneumoniae* (17%) y *P. mirabilis* (17%). [Tabla 5]

Se tomaron 10 muestras de secreción bronquial de las cuales 8 cultivaron un germen, para una sensibilidad 73%. Además en donde los gérmenes aislados correspondieron a *S. aureus* (50%), *K. pneumoniae* (25%), al ser estos los 2 más frecuentes. [Tabla 5] Es importante destacar que de 47 infecciones pulmonares solo se tomó cultivo de 11 (23%).

Cultivo de LCR se tomó a 3 pacientes, aunque solo 1 de los 101 pacientes, como foco inicial, era sistema nervioso central. Todos reportados como negativos. Aunque hubo 17 pacientes con foco infeccioso en piel, a ninguno se le tomó muestra de tejido para cultivo. [Tabla 6]

Tabla 5. Características microbiológicas de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015

Variable	Sepsis (n=21)		Sepsis Severa (n=35)		Shock Séptico (n=45)		Total (n=101)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cultivo antes de 45 min								
No	19	90%	30	86%	38	84%	87	86%
Sí	2	10%	5	14%	7	16%	14	14%
Hemocultivo								
<i>S.aureus</i>	1	50%	2	40%	4	20%	7	26%
<i>E.coli</i>	1	50%	1	20%	3	15%	5	19%
<i>K.pneumonia</i>	0	0%	0	0%	4	20%	4	15%
<i>S.epidermidis</i>	0	0%	1	20%	2	10%	3	11%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
<i>P.aeruginosa</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
<i>P.mirabilis</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
<i>S.capitis</i>	0	0%	1	20%	0	0%	1	4%
<i>S.hominis</i>	0	0%	0	0%	1	5%	1	4%
Urocultivo								
<i>E.coli</i>	1	33%	2	33%	0	0%	3	25%
<i>K.pneumoniae</i>	0	0%	1	17%	1	33%	2	17%
<i>P.mirabilis</i>	0	0%	2	33%	0	0%	2	17%
<i>P.aeruginosa</i>	1	33%	0	0%	0	0%	1	8%
<i>P.auroginosa</i>	0	0%	1	17%	0	0%	1	8%
<i>Serratia marcescens</i>	1	33%	0	0%	0	0%	1	8%
Bronquial								
<i>S.aureus</i>	0	0%	1	33%	3	75%	4	50%
<i>K.pneumoniae</i>	0	0%	1	33%	1	25%	2	25%
<i>K.pneumoniae/ E.coli</i>	0	0%	1	33%	0	0%	1	13%
<i>P.aeruginosa</i>	1	100%	0	0%	0	0%	1	13%
<i>P.mirabilis</i>	0	0%	1	33%	0	0%	1	13%

Tabla 6. Cultivos obtenidos en 101 pacientes atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015

	Total	Positivo		Negativo	
		N	%	N	%
Hemocultivo	50	27	(54)	23	(46%)
Urocultivo	68	12	(18)	56	(82%)
Bronquial	10	8	(73)	2	(18)
LCR	3	0	(0)	3	(100)
Piel	0	0	(0)	0	(0)

De los pacientes a los cuales se les logró aislar un microorganismo mediante cultivo, el 63% sobrevivieron, mientras tanto a quienes no se logró aislar ningún germen sobrevivió un 78% ($p>0.05$). [Figura 11]

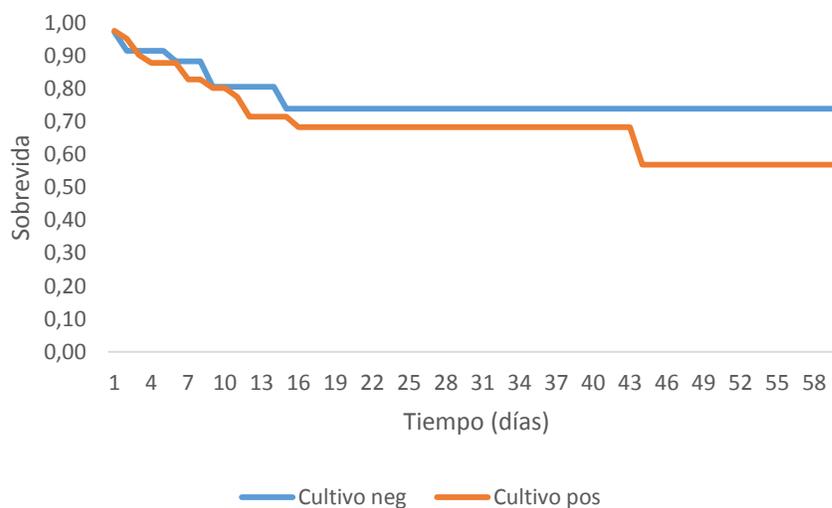


Figura 11. Análisis de supervivencia* según resultado del cultivo, de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015

*El valor de p de la comparación de las curvas de supervivencia fue $>0,05$

De estos cultivos tomados en infecciones pulmonares 5 tuvieron cultivos positivos, en donde 4 pacientes sobrevivieron y solo 1 falleció. Comparándolo contra solo una infección pulmonar que se le tomó cultivo, el cual fue negativo y el paciente sobrevivió. [Tabla 7]

Tabla 7. Pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón, en el periodo de Marzo a Mayo del 2015, con foco infeccioso inicial a nivel pulmonar según si se les tomó cultivo de lavado bronquial y resultado del cultivo.

Lavado bronquial	n	%
Sin cultivo	41	87%
Con cultivo	6	13%
Total	47	100%

Lavado bronquial	Vivo	Fallecido	Total
Negativo	1	0	1
Positivo	4	1	5

IV. EVALUACIÓN DE METAS PROPUESTAS POR CUMPLIR SEGÚN GUIA SURVIVING SEPSIS CAMPAIN 2012

A) Reanimación con cristaloides.

Se aplicó cristaloides a 80 (79%) pacientes de los 101 recolectados. Hay un aumento en el porcentaje de pacientes a los cuales se les aplican cristaloides, como sepsis a un 62% contra shock séptico un 87%. El volumen promedio administrado en la población general fue de 1413 ml, con una diferencia promedio de 300 cc entre sepsis y shock séptico a favor del último. De esta forma solo se alcanzó la meta de volumen 42% de los pacientes en shock séptico, mientras en pacientes menos graves solo se llegó a la meta del 10%. Sin embargo alcanzar el volumen meta estimado según peso no mostró ningún impacto en la evolución de los pacientes ($p > 0.05$). En los pacientes quienes alcanzaron la meta la mortalidad fue del 33% al igual de quienes no se llegó a la meta establecida.

B) Lactato sérico

Con respecto a la medición de lactato sérico esta fue tomada a 79 (78%) pacientes, en donde se observa aumento de toma de muestras según severidad, al ser del 84% en shock séptico. El valor promedio del lactato inicial en la población estudiada es de 2.76, por cuanto se denota una diferencia importante entre los grupos, consecuentemente en sepsis el valor promedio es de 1.37, al mostrar correlación con la definición. En sepsis severa el valor promedio fue de 2.02 y para

shock séptico aumenta a un valor promedio de 3.77. Se observa que con respecto al valor de lactato hay una correlación clínica con mortalidad, en donde la mayoría de los pacientes quienes fallecieron tenían valores promedio 3.6 ± 2.6 , mientras en los pacientes que sobrevivieron el valor fue de 2.3 ± 1.7 , con una p 0.027.

Con lo anterior se logró obtener un corte de lactato sérico en los pacientes estudiados en el HRACG, el cual corresponde a 3 mmol/L, el cual se asocia a un aumento en la mortalidad. Para una sensibilidad de esta prueba del 46.4% (IC 28-64.9%), una especificidad 76.9% (IC 65.5-88.4%), un valor predictivo (+) de 52.0% (IC 32.4- 71.6%) y un valor predictivo (-) de 72.7% (IC 61-84.5%). [Tabla 8]

Tabla 8. Valor umbral de lactato para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

	Valor	IC95%	
Valor umbral	3,0		
Sensibilidad	46,4%	28,0%	64,9%
Especificidad	76,9%	65,5%	88,4%
Valor predictivo (+)	52,0%	32,4%	71,6%
Valor predictivo (-)	72,7%	61,0%	84,5%

Sin embargo, hay una tendencia con lactatos que van por arriba de 1.45 mmol/L, los valores de lactato presentan un comportamiento no normal (de acuerdo con prueba Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.01$). La diferencia de medianas entre los grupos de fallecidos (mediana 2.75, IIC 1.50 a 4.00) vs no fallecidos (mediana 1.7, IIC 1.0 a 2.90). Fue significativa ($p=0.08$ por U de Mann Whitney).

Mediante un analisis de la curva de COR, la cual se ve afectada por casos perdidos. Sin embargo, mediante dicotomización de los valores de lactato , se logró determinar un aumento de la severidad de los procesos sépticos, consistente en sepsis severa y shock séptico con valores mayores a 1.45mg/dL (p 0.01). [Figura 12]

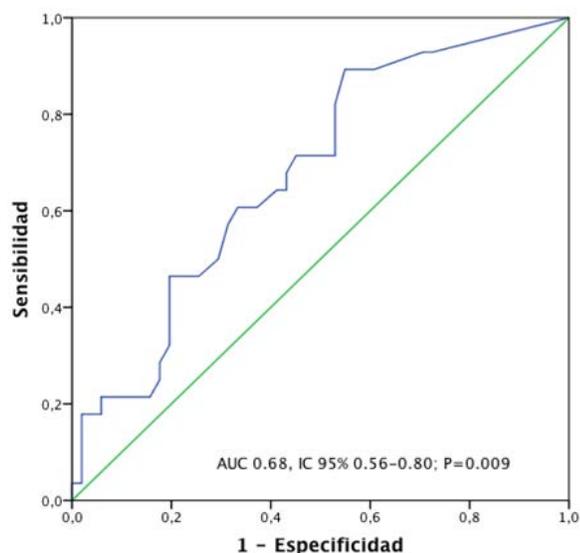


Figura 12. Lactato sérico asociado a severidad en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

El control del lactato sérico mostró lo siguiente: solo al 29 (36%) de los que se les tomó una muestra inicial se les midió un lactato control, esta tendencia se mostró en los 3 grupos, sin embargo en los pacientes más graves, por ejemplo de *shock séptico* se tomó una segunda muestra a 38 (47%) de los pacientes. Con un promedio del lactato control en la población general de 2.39, en donde se documenta que en los pacientes con *shock séptico* el valor control de quienes se tomó fue de 2.56.

C. Toma cultivos tempranos.

Otra meta medida fue el número de pacientes con cultivos antes de los 45 minutos. Se pudo documentar que solo a 14 (14%) se les tomaron los cultivos en este tiempo, fueran estos hemocultivos, urocultivos, secreción bronquial, LCR, piel, líquido peritoneal o varios de estos. El 86% restante no se le tomaron en este periodo, lo cual no implica no se hayan tomado del todo. Solo que estaban fuera del tiempo meta de recolección para este estudio.

Se encontró que en hemocultivos no hubo diferencia en la positividad del cultivo si se tomaron antes o después de los 45 min, se debe resaltar un sesgo, ya que a la mayoría de los pacientes no se les administran los antibióticos en menos de una hora.

D) Inicio temprano de antibióticos.

Se obtuvo los siguientes datos con respecto a la aplicación de antibióticos antes de la primera hora desde hecho el diagnóstico. Solo a 23 (23%) pacientes se les colocó el antibiótico indicado antes de la primera hora del diagnóstico, al 78% restante se les aplicó después de 1 hora. Sin diferencia entre los grupo de sepsis, sepsis severa, *shock* séptico. No se documentó diferencia en la mortalidad si el antibiótico se aplicó antes o después de una (1) hora en sepsis severo y *shock* séptico. [Figura 13]

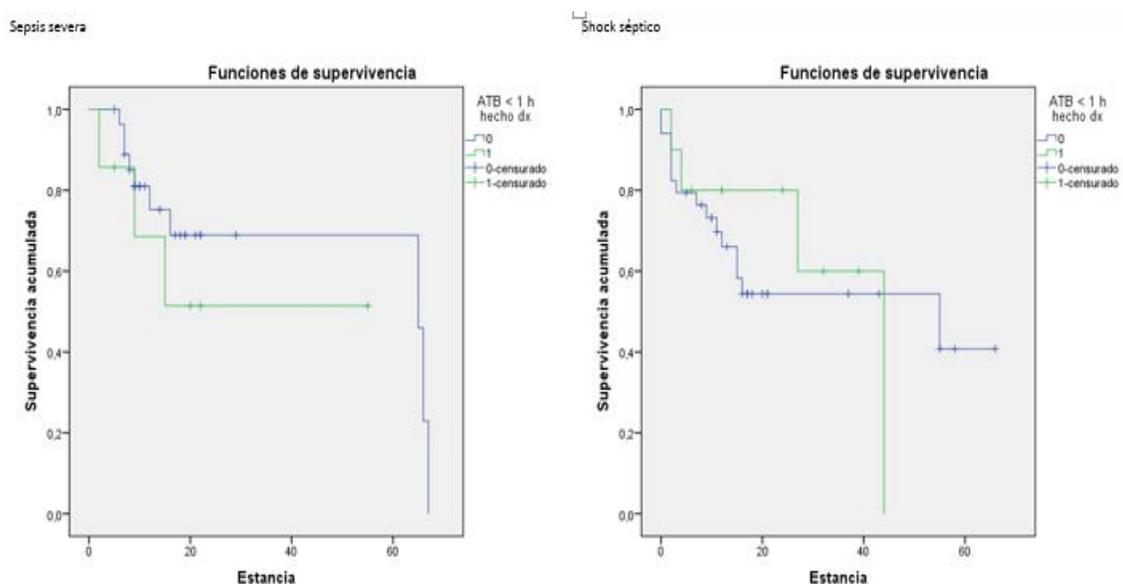


Figura 13. Mortalidad asociada con colocación de antibióticos antes de una hora en pacientes con sepsis severa y shock séptico del HRACG del periodo de marzo a mayo del 2015.

Se documentó un tiempo promedio desde la hora de indicación en el expediente por el médico, hasta la hora que aparece firmada la aplicación del antibiótico por el enfermero responsable de 3 horas y 4 minutos. Al ser entre los grupo el de menor tiempo cuando el diagnóstico era *shock séptico* de 2 horas y 52 minutos. [Tabla 9]

Tabla 9. Metas alcanzada según SSC 2012 en los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico en HRACG 2015

Variable	Sepsis (n=21)		Sepsis Severa (n=35)		Shock Séptico (n=45)		Total (n=101)		
	N	%	N	%	n	%	n	%	
Cristalodes									
Se utilizaron	13	62%	28	80%	39	87%	80	79%	
No se utilizaron	6	29%	7	20%	3	7%	16	16%	
No se registró	2	10%	0	0%	3	7%	5	5%	
Aplicación de volumen									
No se aplicó	8	38%	7	20%	6	13%	21	21%	
Se aplicó	13	62%	28	80%	39	87%	80	79%	
Meta de volumen alcanzada									
Se alcanzó	2	10%	9	26%	19	42%	30	30%	
No se alcanzó	19	90%	26	74%	26	58%	71	70%	
Promedio de volumen aplicado ±DS									
	1135	±485	1413	±667	1505	±654	1413	±641	
Gases Arteriales									
Iniciales	11	52%	30	86%	38	84%	79	78%	
Control	0	0%	11	36%	18	47%	29	36%	
No se evaluó	16	76%	18	51%	12	27%	46	46%	
Disminución lactato de 79 controles									
Se alcanzó	0	0%	4	14%	5	17%	9	31%	
No se alcanzó	0	0%	7	35%	13	65%	20	69%	
Vasopresores									
Se utilizaron	0	0%	1	3%	37	82%	38	38%	
No se utilizaron	21	100%	34	97%	8	18%	63	62%	
Antibióticos									
Variable	Sepsis (n=21)		Sepsis Severa (n=35)		Shock Séptico (n=45)		Total (n=101)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aplicación del ATB en la 1er hora después del Diagnóstico									
No	16	76%	28	80%	34	76%	78	77%	
Sí	5	24%	7	20%	11	24%	23	23%	
Tiempo promedio de aplicación del ATB ±DS									
	02:44:20.000	±02:22:35	03:31:05.143	±03:20:34	02:52:36.000	±02:53:46	03:04:13.069	±02:57:16	p>0,05

Tabla 10. Relación entre la mortalidad y algunas de las características estudiadas en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

Variable	Vivo		Fallecido		Total	Valor de p
	N	%	n	%		
Promedio de Lactato inicial \pmDS	2,3 \pm 1,7		3,6 \pm 2,6		-	0,027
Promedio de PCT \pmDS	71,9 \pm 138,1		52,2 \pm 66,1		-	>0,05
Promedio de PCR \pmDS	16,1 \pm 12,7		20,9 \pm 11,9		-	>0,05
Disminución de Lactato						
Se logró	4	44%	5	56%	9	
No se logró	23	66%	12	34%	35	>0,05
Meta de volumen						
Se logró	20	67%	10	33%	30	
No se logró	48	68%	23	32%	71	>0,05
Meta de diuresis						
Se logró	21	70%	9	30%	30	
No se logró	15	60%	10	40%	25	>0,05
Resultado del cultivo						
Negativo	29	78%	8	22%	37	
Positivo	26	63%	15	37%	41	>0,05
ATB < 1 h hecho el diagnóstico						
No	53	68%	25	32%	78	
Sí	15	65%	8	35%	23	>0,05

V. EXÁMENES Y GABINETE ASOCIADO CON PROCESOS INFECCIOSOS

Se recolectaron exámenes de laboratorio y gabinete frecuentemente pedidos por los médicos ante procesos infecciosos y valorar la utilidad de estos. Los laboratorios recolectados fueron, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), Radiografías (RX), Ultrasonido (US) y tomografía axial computarizada (TAC).

La PCR fue tomada a 72(71%) de los pacientes, sin diferencia entre los grupos de sepsis, sepsis severa y *shock* séptico. El valor promedio de la población estudiada de los 72 pacientes fue de 17.7 mg/dL, sin diferencia entre la severidad del cuadro ($p>0.05$). La PCR no mostró un valor corte que se pueda asociar con mortalidad. Sin embargo se encontró que los pacientes quienes sobrevivieron tuvieron un valor promedio de 16.1 ± 12.7 ($p>0.05$), mientras tanto los pacientes fallecidos con un valor promedio 20.9 ± 11.9 ($p>0.05$).

La PCT fue tomada en 22(22%) pacientes, con la mayoría de las muestras en el grupo de *shock* séptico. El valor promedio fue de 66.5ng/dL, en donde se observa un aumento del valor asociado con la severidad. Sin embargo el valor no se asoció con mortalidad, ya que el promedio de valor más alto se encontró en los pacientes quienes sobrevivieron para un promedio 71.9 mientras el promedio para los que fallecieron fue de un valor de 52.2 ($p>0.05$).

Con respecto a los estudios de imágenes, la radiografía de tórax se le realizo a un 81% de los pacientes, algún tipo de ultrasonido a 20% y TAC solo a un 8%.

Tabla 11. Estudios de laboratorio y gabinete en los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital. R.A. Calderón en el periodo de Marzo a Mayo del 2015.

Variable	Sepsis (n=21)		Sepsis Severa (n=35)		Shock Séptico (n=45)		Total (n=101)		
	n	%	n	%	N	%	n	%	
Estudios de laboratorio									
Proteína C Reactiva (PCR)	15	71%	24	69%	33	73%	72	71%	
Procalcitonina (PCT)	1	5%	8	23%	13	29%	22	22%	
Resultados									
Promedio de PCR \pm DS	17,6	\pm 11,9	16,1	\pm 11,9	18,9	\pm 13,5	17,7	\pm 12,6	$p>0,05$
Promedio de PCT \pm DS	39,3	-	21,7	\pm 35,6	96,2	\pm 150,7	66,5	\pm 121,4	$p>0,05$
Estudios de imágenes									
Radiografías	15	71%	28	80%	39	87%	82	81%	
Ultrasonido	9	43%	2	6%	9	20%	20	20%	
TAC	0	0%	4	11%	4	9%	8	8%	

DISCUSIÓN

I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Según género no se encontró ninguna diferencia, lo cual es esperable, ya que los procesos infecciosos no tienen predilección por género, tampoco se asoció ningún género con un estadio de la sepsis en especial.

Con respecto a la edad de los pacientes, si se encontraron diferencias significativas y similares a la literatura. (2-5) La mayoría de los pacientes se encontraban por arriba de los 70 años (44%), lo cual es similar a otras publicaciones en las cuales se habla de un aumento arriba de los 80 años. Esto es esperable debido a la inmunosenescencia que se va adquiriendo con la edad, al hacer así más posible los procesos infecciosos, no la severidad. También se ve influenciado por comorbilidad y uso de tratamientos crónicos. Por tanto muchos de estos pacientes ya han tenido infecciones previas, esto genera pacientes colonizados por bacterias resistentes a los antibióticos, lo que hace más posible la recurrencia de problemas séptico.

Con respecto a la mortalidad, se determinó que a partir de los 30 años de edad hay un aumento de la mortalidad en los pacientes quienes sufren un proceso infeccioso (HR 2.30, IC95% 1.06-4.98, $p=0.035$), sin diferenciar entre sepsis severa y *shock* séptico. Es posible que el valor de corte con respecto a la edad sea así de bajo, ya que muchos de los pacientes jóvenes mayores de 30 años que se reclutaron ya tenían algún grado de comorbilidad y no eran totalmente sanos. Pero si orienta a que pacientes con sepsis mayores de 30 años, tienen un riesgo aumentado de mortalidad, no así los menores de 30 años, aunque ingresen con sepsis severa o *shock* séptico, consecuentemente más posible adquirir un proceso séptico luego de los 60 años.

Según al servicio de atención, se encontró que todos los procesos de sepsis fueron valorados en SEM, lo cual es esperable, ya que es el lugar de consulta más frecuente ante los síntomas producidos por un proceso infeccioso.

La mayoría de los pacientes (80%) fueron atendidos en el SEM en donde se hizo el diagnóstico y manejo inicial del paciente, inclusive al manejar el 69% de los *shock* sépticos, lo cual es esperable debido a que es el servicio recibido por la mayoría de pacientes.

Llama la atención del poco uso de los servicios de apoyo o uso tardío de estos, como por ejemplo la intervención de la Unidad de Cuidados intensivos. Como se puede observar solo un 9% de los *shock* sépticos fueron atendidos en la UCI, lo cual realmente es muy poco, al tener en cuenta la severidad y gravedad de esta patología. Lo anterior se puede corroborar con la estadística de UCI del 2013 de solo 20 *shock* sépticos atendidos. Esto debido a que la UCI del HRACG solo cuenta con 14 camas, las cuales son para cualquier tipo de patología, no solamente séptica.

Según lo anterior muchos de estos pacientes solo se presentan cuando el manejo inicial que impacta en la mortalidad ya ha pasado, al dar así pacientes con alta mortalidad sin mucho beneficio de intervenciones. Igualmente muchos de estos pacientes se presentan cuando requieren soporte orgánico (ventilatorio, cardiovascular, renal), lo cual ya muestra una atención tardía en donde en otros centros a nivel mundial (7), hasta un 25% de los pacientes en UCI son de procesos sépticos, pues se ingresan en etapas donde no hay daño orgánico y existe un impacto importante en las intervenciones realizadas.

Con respecto a la estancia total se obtuvo un promedio 17.2 días, esto muestra el impacto para los sistemas de salud de esta patología. La diferencia entre grupos fue poca, pero se observa que los procesos menos complejos requirieron menos días, con un promedio 12.2 días. Pero de igual manera hasta los procesos menos complejos implican internamientos prolongados, muchas veces debido a la necesidad de administrar antibióticos intravenosos por periodos extensos, sin existir equipo de apoyo para colocación de antibiótico de forma ambulatoria como se realiza en otros centros. Los pacientes con sepsis severa y *shock* séptico en promedio presentan internamientos promedio similares de 18 días, esto es esperable, ya que la mayoría de los pacientes que fallecen lo hacen de forma temprana dentro de las primeras 72 horas de atención.

El lugar de adquisición de la mayoría de los procesos infecciosos fue en la comunidad (66%), acercándose a lo que reporta estudios externos con un rango entre 60%- 86%. (4,21) No se encontró ninguna diferencia en la mortalidad si la infección fue adquirida en la comunidad (30%) contra las nosocomiales (45%) y las asociadas con servicios de salud (25%). Esto hace pensar que

muchas de las bacterias adquiridas en la comunidad son las mismas que circulan en los hospitales y que las bacterias de la comunidad presentan perfiles de resistencia similares a las nosocomiales.

Con respecto al foco infeccioso inicial, se encontró lo que ha sido descrito a nivel mundial. El lugar inicial más frecuente es el pulmón e un 47%, al igual que los casos más severos como son sepsis severa y *shock* séptico son producidos por neumonías, el segundo foco infeccioso suele ser genitourinario, en donde se documentó 16%, un poco más bajo con respecto a otros centros. Esto mismo ocurre con la patología abdominal, la cual solo se documentó un 8%.

La mortalidad más alta fue en los pacientes con foco desconocido (55%), esto es lógico, ya que las guías indican que la sobrevida está dada por el uso del antibiótico adecuado de forma temprana. (1) Por lo cual cuando el foco no se conoce, escoger el antibiótico adecuado lo hace difícil. En estos casos se debería de dar más tempranamente y adicionalmente antibióticos de aun mayor espectro de acción antibacteriana.

Las infecciones pulmonares fueron las segundas implicadas en mortalidad (36%), pero en números absolutos fue la que más muertes causó, al ser la infección más frecuente, por lo cual ante infecciones pulmonares un tercio de estos pacientes fallecerá de su proceso neumónico, por lo tanto se correlaciona con literatura internacional. (3,12,21)

Al analizar la mortalidad por diagnóstico de ingreso se encontró uno de los datos más relevantes, el cual debe de llamar la atención a los médicos tratantes. Tal situación está descrita en la literatura. Se documentó que la mortalidad aumenta cuando el proceso infeccioso se trata tardíamente, es decir en sepsis severa o *shock* séptico. La diferencia entre sepsis versus sepsis severa/*shock* séptico es de un HR 1.87 IC 95% 1.08-3.26, p 0.027. Esto demuestra que si los pacientes se captan durante el episodio de sepsis, podemos impactar en la mortalidad asociada con esta patología.

II. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDAD DE LOS PACIENTES CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y *SHOCK* SÉPTICO

Cuando se valoran las patologías de los pacientes quienes ingresaron por un proceso infeccioso en cualquiera de las etapas de severidad, no se encontró diferencias las cuales asocien directamente una patología con un proceso de sepsis, está claro que la hipertensión arterial y diabetes mellitus

tipo 2 son las dos comorbilidades más asociadas, pero esto se debe a la incidencia de estas patologías en la población general y no como factor de riesgo.

Inclusive patologías las cuales implican cierta inmunosupresión que inducen a pensar la existencia de mayor posibilidad de un proceso séptico no tuvieron una relación directa con significancia estadística, también puede que exista falta de correlación con estas patologías, pues se excluyeron pacientes con neutropenia febril, enfermedad reumatológica activa, quimioterapia y hepatopatía descompensada. Estas podrían generar un diagnóstico inadecuado de sepsis sin presentar estas un proceso infeccioso. Sin embargo, aunque se incluyeron algunos pacientes trasplantados con uso crónico de esteroides, VIH, quimioterapia y enfermedad reumatológica estos fueron la minoría de pacientes y tal vez por el número limitado no se determinó una relación directa.

III. PERFIL MICROBIOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES

En este estudio se determinó un esfuerzo sub óptimo de la toma de cultivos en general. Solamente se tomó hemocultivo a 50 (50%) pacientes con un aumento de la toma, asimismo si el paciente estaba en *shock* séptico, que es cuando menos impacto, tiene el aislamiento del germen. El mayor impacto está dado en el aislamiento en etapas iniciales. Esto también se puede deber a que no en todos los lugares del SEM en donde se atienden a la mayoría de pacientes en sepsis es fácil o adecuado la toma de muestras estériles, también por falta de cultura infectológica de parte del personal de muestras para cultivos . Sin embargo, la toma de urocultivos es de un 68%, más elevada con respecto a los hemocultivos, esto debido a que la muestra es recolectada por enfermería.

Con respecto a las muestras bronquiales se observó una falta de intención de toma de estas, probablemente por falta de indicación médica, instrucción al paciente y falta de apoyo de terapia respiratoria. Al ser la infección pulmonar la más frecuente con 47 casos, solo se le tomó a 6 de los pacientes. Muestra la importancia de trabajar en la toma de estas secreciones bronquiales.

Con respecto a los hemocultivos es importante resaltar que no a todos los pacientes se les toma un set (dos) de hemocultivos, esto debido a disposiciones administrativas del servicio de laboratorio clínico. Sin embargo, se logró encontrar que a los pacientes quienes solo se les tomó un (1) hemocultivo los aislamientos positivos fueron un 35%, mientras tanto quienes se tomaron dos (2) hemocultivos los aislamientos positivos fueron del 66%, con una diferencia significativa ($p = 0.042$). Por lo cual, no existe ninguna razón para que se siga tomando un solo hemocultivo.

Además la toma de un solo frasco lleva a la eliminación de muestras asumiendo que son contaminantes y a la dificultad del clínico de no corroborar un cultivo.

Adicionalmente de las muestras tomadas, se aislaron microorganismos en un 66%, lo cual está por arriba de otros centros los cuales aíslan en promedio un 30-50% de sus muestras. (1,31) Esto indica la importancia de toma de muestras, su impacto en el paciente y de obtención de información epidemiológica.

De los gérmenes aislados en hemocultivos, se puede decir que la población atendida en el HRACG aproximadamente el 45% son por (CG+) y 55% por (BG-). Lo cual tiene correlación directa con lo reportado en la literatura. (31,32)

En las muestra de orina al igual que en estudios internacionales se demuestra los BG- como el germen usualmente asociado. (26,31)

Con respecto a las muestras respiratorias, el valor predictivo de estas es menor, debido a la limitada cantidad de muestras obtenidas. Sin embargo de las 6 muestras a procesos pulmonares 5 presentaron cultivos positivos, en donde la mayoría de pacientes sobrevivieron. A pesar de la limitada cantidad de muestras, las bacterias aisladas se correlacionan con otros centros (35) obteniendo un 50% para CG+ y 50% para BG-, de los cuales solo 11% fue para P.aeruginosa. Estos datos muestran la importancia de insistir en las muestras respiratorias.

Es importante aclarar que aunque no se logró documentar una disminución significativa en la mortalidad entre los pacientes quienes tuvieron un cultivo positivo contra los que no se aisló ningún germen, la *figura 11* muestra que hay una tendencia a mayor sobrevida cuando se encuentra el causante de la infección, ya que al tener un adecuado aislamiento microbiológico el tratamiento antibiótico puede pasar de empírico a dirigido. En otros estudios, si se ha logrado documentar un diferencia en la mortalidad cuando si se encuentra un microorganismo (Figura 6). (26) Esto puede ser debido a que el antibiótico inicial no fue el adecuado o el inicio de este fue muy tardío, como ocurrió en este estudio con un valor promedio de aplicación de tres horas, mientras en los otros estudios se administraba mucho antes. (20,26)

También es importante destacar que el aislamiento aunque no haya implicado disminución significativa en la mortalidad, esto permite evaluar la epidemiología de nuestras bacterias, para así

optimizar el uso de antibióticos empíricos a la hora del diagnóstico de sepsis. Tal vez, de esta forma se vería mayor impacto en la mortalidad.

IV. EVALUACIÓN DE LAS METAS PROPUESTAS POR CUMPLIR POR LA GUÍA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2012

A) Reanimación con cristaloides.

Con la reanimación con cristaloides, no se encontró diferencia en sobrevida si se alcanzaba esta meta o no, inclusive podría aumentar la mortalidad si no se realiza de forma cuidadosa, ya que se observa que en un 34% de los que no se llegó a la meta fallecieron. Aunque cuando esto podría estar sesgado por los pacientes quienes se encuentran en sepsis que su manejo es menos intensivo. Sin embargo en los pacientes con *shock séptico*, tampoco se encontró una diferencia significativa a favor de la sobrevida si se alcanzaba la meta. Lo cual actualmente está siendo validado por nuevos estudios los cuales ratifican esto.

B) Lactato sérico.

Otra de las metas por valorar era la obtención de lactato sérico inicial, por cuanto es una medición que confiere valor pronóstico de los pacientes con sepsis y ayuda a determinar de forma rápida la severidad del paciente. Se encontró que solo un 78% de los pacientes se les realizó el examen. Probablemente no se toma al 100% de los pacientes, pues muchos de estos se encuentran en sepsis y probablemente por su condición clínica el médico tratante decide no tomarlos. Cabe resaltar que entre sepsis severa y *shock séptico* fueron 80 pacientes, de los cuales solo se les tomo gases arteriales a 68(85%) pacientes. Lo cual debe orientar a que pacientes graves todos deben tener unos gases arteriales con lactato sérico para poder orientar la reanimación y poder establecer un pronóstico. También se documentó que con valores mayores a 1.45 mmol/L ya se puede observar una tendencia a la severidad y con valores arriba de 3 mmol/L ya encontramos aun más evidencia del lactato como un predictor de mortalidad.

El lactato control mostró una discrepancia entre lo planteado inicialmente al abordaje y el seguimiento. En otras palabras cuando se toma un lactato sérico basal, se debe obtener un control, ya que predice la evolución y respuesta de forma rápida. Sin embargo, solo se le tomó

control a 29 pacientes, lo cual corresponde al 36%. Esto debido a que una adecuada evolución clínica lleva al clínico a no verificar el valor. Muchas veces ocurre que el paciente es movilizadado de lugar físico, esto genera cambio del personal que lo atiende. Además es probable que sea por desconocimiento de las guías por parte del personal Sin embargo, si a un paciente se le toma un lactato sérico basal debería contar con al menos uno control.

C) Toma cultivos tempranos.

Otras de las metas de las guías van orientadas a obtención de cultivos tempranamente para mejorar la sensibilidad de este estudio y, eventualmente guiar el tratamiento. Por lo cual, se intenta tomar cultivos antes de 45 minutos y previo al antibiótico, ya que la colocación de este puede inhibir el crecimiento bacteriano. No se logró cumplir, pues la mayoría de los cultivos fueron tomados después de 45 minutos (86%), no generó ninguna diferencia en la positividad o no de los aislamientos microbiológicos.

La meta no se logra, usualmente es difícil obtener el espacio físico para las tomas de muestras, muchas veces no hay un equipo ni suficiente personal para la toma de las muestras, los frascos de hemocultivos se encuentran del otro lado del hospital y la disposición de estos es variable en conjunto con una mala cultura infectológica. Con respecto a la toma de muestras urinarias, generalmente en pacientes estables se requiere que el paciente orine, lo cual es un tiempo variable. Cuando depende de enfermería, ocurre igualmente falta de personal, esto atrasa la toma, adicionalmente la cateterización requiere tiempo. Por protocolo en el HRACG, se pinza la sonda Foley y de ahí se recoge la muestra, lo que conlleva más tiempo, por lo cual es esperable que las muestras urinarias sean las de menor rentabilidad.

Con respecto a las muestras respiratorias, usualmente no se estimula al paciente a recogerlas. Cuando el paciente esta crítico, en este caso bajo ventilación mecánica se depende del servicio de terapia respiratoria, en donde frecuentemente no hay frascos recolectores para tomas de muestras estériles. También hay personal insuficiente y dificultad para la realización de broncoscopias por falta de disposición del equipo y médicos disponibles.

Es importante resaltar que probablemente los cultivos siguen siendo positivos después de 45 minutos, ya que el tiempo promedio de aplicación del antibiótico es de 3 horas y 4 min, tiempo en

el cual usualmente se toma la muestra, pero es un tiempo inadecuado de una atención como lo plantean las guías. (1)

D) Inicio temprano de antibióticos.

Una de las metas prioritarias de las guías es la colocación del antibiótico tempranamente, ya que se ha demostrado que cada hora aumenta la mortalidad en aproximadamente 7%. (1, 24,26) Con los datos recolectados se determina el tiempo promedio de aplicación del antibiótico es de 3 horas y 4 minutos, mucho más alto que lo recomendado por la guía, lo cual debería ser antes de una hora. Teóricamente esto aumentaría un 14 % de mortalidad a estos pacientes. Sin que exista diferencia significativa de tiempo entre la severidad del proceso infeccioso. Este atraso en la aplicación es producto de los servicios de emergencias los cuales no cuentan con antibióticos de *Stock*, por lo cual cuando se indica un medicamento, inicialmente la indicación es revisada por enfermería, luego pasa a la secretaria para llenado de papeles y, posteriormente, enviado a farmacia. En la farmacia se coloca en la fila de recetas según recibido, sin que se dé prioridad hasta que se despacha, para luego ser enviado al servicio de atención y posteriormente se aplica. Se puede observar un tiempo administrativo de aproximadamente 3 horas que confiere mortalidad a los pacientes.

Sin embargo, en este estudio no se pudo demostrar que el atraso mayor a una hora genere algún impacto en la mortalidad de los pacientes con sepsis severa o *shock séptico*, esto podría corresponder a que el antibiótico si se administra tempranamente y no se anota de forma adecuada. Otra posibilidad es que se administre el antibiótico inadecuado y sin dosis de carga, ya que para que esto funcione, se requiere el antibiótico adecuado en el tiempo adecuado con la dosis ideal. Aunque este estudio no contemplo el tipo de antibiótico administrado, se puede observar una tendencia importante a la colocación de cefalosporinas de 3° generación, al dejar los medicamentos para CG (+) relegados. Al tener en cuenta que casi 50% de los aislamientos son por *S. aureus* y otros CG (+).

Pero la razón más importante de no encontrar esta diferencia es el poco valor estadístico encontrado, ya que la mayoría de la muestra tuvo tiempos de aplicación por arriba del rango de una (1) hora. Solo 23 pacientes recibieron antes de 1 hora, de los cuales 7 en sepsis severa y 11 en shock séptico. Con un total de 10 vivos y 8 fallecidos, por tal razón la muestra se considera muy pequeña y es incapaz de mostrar datos significativos, probablemente si la muestra fuera mayor, en

este caso si se aplicará a la mayoría de pacientes antes de 1 hora se podría ver la diferencia reflejada en otros estudios.

Sin embargo, al analizar las curvas se puede notar una tendencia a disminución de la mortalidad en los primeros 28 días si se aplica el antibiótico en menos de una (1) hora en *shock séptico*. Esta tendencia no se vio reflejada en la curva de sepsis severa, probablemente porque solo incluyo 7 pacientes, con mayor porcentaje de fallecidos, por lo tanto la curva no logró separarse en ningún momento. Este resultado es muy limitado por la cantidad de pacientes, derivado de la poca aplicación de antibióticos tempranos.

EXÁMENES Y GABINETE ASOCIADO CON PROCESOS INFECCIOSOS

Cabe resaltar que muchos de estos estudios son exámenes adicionales los cuales ayudan al diagnóstico, así como al seguimiento y no deberían en ningún momento sustituir la apreciación clínica o retrasar el inicio de antibióticos.

Es importante mostrar que tanto los valores de PCR y PCT no dan ningún valor pronóstico de forma inicial, sin embargo son importantes para el seguimiento y evolución de los pacientes. Además muchos de estos pacientes reciben antibióticos de forma empírica, sin cultivos positivos y valores de estos reactivos pueden guiar la duración del tratamiento.

Llama la atención que el estudio más solicitado fue la radiografía de tórax en un 81% de los pacientes. Aunque los pacientes no tengan procesos pulmonares se solicita, probablemente por ser un estudio que no implica ningún esfuerzo del solicitante. Al tener en cuenta el bajo rendimiento de este estudio, aun en patología pulmonar. Por lo cual, tampoco debería de orientar o atrasar el inicio de antibióticos en donde el foco probable inicial sea pulmón.

CONCLUSIONES

- No hay diferencia en género, edad o comorbilidad asociada con sepsis, sepsis severa o *shock* séptico. La mayoría pacientes son mayores 60 años. No se encontró ninguna comorbilidad directamente asociada con algún proceso infeccioso. La estancia hospitalaria promedio en estos procesos infecciosos es de 17 días.
- Las infecciones pulmonares son las más frecuentes, al mismo tiempo generan mayor mortalidad en números absolutos y por ende se asocia a la mayoría de casos de sepsis severa y *shock* séptico. Las infecciones comunitarias son las más frecuentes. Existe una diferencia significativa entre la mortalidad con sepsis cuando se compara con sepsis severa y *shock* séptico, al ser mucho más alta para estos últimos dos.
- La toma de muestras es sub óptima en hemocultivos, urocultivos y especialmente en secreciones bronquiales. Se determinó que la toma de dos muestras de hemocultivo mejora la posibilidad de aislamiento microbiológico. En hemocultivos las bacteremias son causadas en un 45% por CG(+) siendo el más frecuente el *S. aureus* y 55% por BG(-). En urocultivos hay un predominio de BG(-). Las secreciones bronquiales tienen una buena sensibilidad en HRACG, con 50% CG(+) y 50% BG negativos.
- Alcanzar la meta de cristaloides de 30cc/kg no influyó en la mortalidad. No se alcanzó la meta de volumen en la mayoría de los pacientes. El tiempo promedio de aplicación de un antibiótico fue de 3 horas. La toma de cultivos de forma temprana se realizó en la minoría de pacientes, solo a un 14%. Los gases arteriales iniciales se tomó a un 78%, pero los lactatos control solo al 36%. No se alcanzando ninguna de las metas propuestas por la Guías, variando desde un 14% a un 78% en relación a cumplimiento.
- Hay un aumento de la mortalidad a partir de los 30 años. En este estudio los aislamientos no impactaron en la mortalidad. Valores de lactato sérico inicial > de 1.45 mmol/L indican una tendencia a severidad del proceso infeccioso. Valores de lactato sérico inicial ≥ 3 mmol/L se asocian con mortalidad. No se encontraron valores de PCR, PCT asociados con la mortalidad.

RECOMENDACIONES

- Crear un protocolo sepsis el cual funcione como una lista de casillas a ser cumplidas en tiempos determinados, para así no dejar por fuera intervenciones vitales para los pacientes.
- La estancia hospitalaria se podría disminuir con un programa de antibióticos ambulatorios en casos seleccionados.
- Debe buscar educar al personal de salud de atención primaria y servicios de emergencias que están usualmente en contacto con los pacientes menos complejos encontrados en sepsis, para que a partir de este punto se pueda generar un impacto en la mortalidad global al evitar progresión del proceso infeccioso de estos pacientes con el fin de intervenir de forma temprana.
- Tener a disposición y fácil acceso siempre dos frascos de hemocultivo y otros medios de cultivo como trampas de secreción bronquial y tubos estériles.
- Cuando se atienden pacientes con sepsis severa o *shock* séptico a los cuales se les va a iniciar cobertura antibiótica empírica, se debería siempre incluir cobertura contra CG (+) excepto en las infecciones de foco urinario.
- Todo paciente en sepsis debe de contar siempre con un valor de lactato sérico basal y uno control.
- Se debe orientar al equipo de atención de la importancia de la recolección de muestras biológicas de forma temprana.
- Mediante un equipo o comité monitorizar los tiempos de aplicación de antibióticos, para que estos sean colocados en menos de una hora. Este comité debe ser formado por un médico, un enfermero, un farmacéutico, para entender la necesidad y el impacto que conlleva el adecuado trámite administrativo de colocar un antibiótico tempranamente para un paciente.
- Tener antibióticos de *stock* contra los organismos más frecuente en los lugares de atención.
- Nunca atrasar el inicio o indicación de antibióticos ante la espera de un laboratorio como PCR o PCT.
- PCT sirve para guiar la evolución y suspensión de antibióticos, pero nunca como parámetro de decidir si se inicia o no un antibiótico.

- Se deben utilizar más los servicios de apoyo, como la Unidad de Cuidados Intensivos, cuando se presentan pacientes con sepsis severa y shock séptico. Y estos pacientes ser presentados de forma temprana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 February 2013 • Volume 41 • Number 2.
2. Walter T Linde-Zwirble¹ and Derek C Angus². Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Critical Care* 2004, 8:222-226.
3. Esteban A¹, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, García G, Diaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1284-9.
4. Eliézer Silva¹, Marcelo de Almeida Pedro², Ana Cristina Beltrami Sogayar³, Tatiana Mohovic³, Carla Lika de Oliveira Silva⁴, Mariano Janiszewski², Ruy Guilherme Rodrigues Cal. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) *Crit Care* 2004, 8:R251-R260.
5. Hans Flaatten. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 2004, 8:R180-R184.
6. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997, 278:234-240
7. Corinne Alberti, Christian Brun-Buisson, Hilmar Burchardi, Claudio Martin, Sergey Goodman, Antonio Artigas, Alberto Sicignano, Mark Palazzo, Rui Moreno, Ronan Boulmé. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002, 28:108-121.
8. Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
9. Donato A. Salas-Segura. ABORDAJE CLÍNICO DEL CHOQUE SÉPTICO. I PARTE: RECONOCIMIENTO Y DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE CHOQUE Y LA SEPSIS SEVERA. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. Volumen 2, número 1, artículo 3, marzo 2008.
10. Salas Segura Donato y Arias Ortiz Julián. ABORDAJE CLÍNICO DEL CHOQUE SÉPTICO. II PARTE: TRATAMIENTO DEL CHOQUE SÉPTICO. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*. Volumen 2, número 2, artículo 4, septiembre 2008.
11. Marilyn Miranda Castañeda, Silvia Elias Murillo, Juan Villalobos Vindas. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en el hospital México 2009. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXI (611) 573 - 580, 2014.*

12. Paula Marcela Coto Zamora y Guiselle Guzmán Saborío. Análisis de vigilancia de neumonías en la Región Central Sur, Costa Rica, periodo 2006 - 2010. ENFERMERÍA EN COSTA RICA. 2012, 33 (1).
13. Gino Navarro-Cordero y Donato Salas-Segura. Perfil Epidemiológico de la Neumonía Severa Adquirida en la Comunidad en la Unidad de Cuidados Intensivo. Universidad de Costa Rica 2013.
14. Salas Segura, Donato. NEUMONÍA NOSOCOMIAL: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Volumen 5, Número 2, Artículo 3. Octubre 2011. REVISTA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE COSTA RICA.
15. Libia Herrero Uribe, Herman Vargas Martínez. INFECCION RESPIRATORIA EN COSTA RICA EN DOS GRUPOS DE EDAD. Rev. Cost. Cienc. Méd. 1988;9(1):35-41].
16. A. Baltodano. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Clasificación, fisiopatología y estrategias para el tratamiento. An Esp Pediatr 1996;44:414-421.
17. Luis Diego Castro Sánchez, Diana Hernández Víquez, Gary Sanabria Ávila, Jorge Alpizar Arias. INCIDENCIA DE SEPSIS Y PRINCIPALES COMPLICACIONES DE FRACTURAS EXPUESTAS DE HUESOS LARGOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXX (608) 721 - 729, 2013.
18. Carlos Quesada-Gómez, María del Mar Gamboa-Coronado, Evelyn Rodríguez Cavallini. Anaerobic bacteria as etiological agents of intraabdominal infections from a Costa Rican hospital. Rev Panam Infectol 2008;10(4):13-17
19. Hilda Bolaños, Ricardo Boza, Elena Campos, Jorge Mora, Manuel Piza, y Olga Sánchez. SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE BACTERIAS AISLADAS DE PACIENTES CON SEPSIS INTRAABDOMINAL EN DOS HOSPITALES GENERALES DE COSTA RICA. [Rev Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1): 17-26].
20. Seitaro Fujishima, MD*, Satoshi Gando, MD, FCCM, Daizoh Saitoh, MD, Toshihiko Mayumi, MD, Shigeki Kushimoto, MD, Shin-ichiro Shiraishi, MD, Hiroshi Ogura, MD, Kiyotsugu Takuma, MD, Joji Kotani, MD, Hiroto Ikeda, MD, Norio Yamashita, MD, Koichiro Suzuki, MD, Ryosuke Tsuruta, MD, Naoshi Takeyama, MD, Tsunetoshi Araki, MD, Yasushi Suzuki, MD, Yasuo Miki, MD, Yoshihiro Yamaguchi, MD, Naoki Aikawa, MD, FACS, Japanese Association for Acute.Medicine Sepsis Registry (JAAM SR) Study Group1. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother 20 (2014) 115e120.
21. Farreras. ROZMAN. MEDICINA INTERNA DECIMOSÉPTIMA EDICIÓN. McGraw-Hill. 2012
22. Goldman Cecil Medicine. Ed 24. Elsevier. Sección 10 Capitulo 108.

23. www.globalsepsisalliance.org. Datos día mundial de la sepsis. Septiembre 13 del 2015.
24. <http://www.world-sepsis-day.org/?MET=HOME&vLANGUAGE=ES>
25. <http://www.world-sepsis-day.org/?MET=SHOWCONTAINER&vCONTAINERID=1438>.
26. . Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34: 1589-1596, 2006.
27. Unidad de Estadística. Base de datos de egres hospitalario/SESS/HRACG/2015.
28. Unidad de Cuidados Intensivos médicos HRACG. Base datos de egreso Dr. Donato Salas Segura. 2015.
29. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al.: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 1048–60, 1995. // Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, et al.: Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*, 30: 421-434, 2008.
30. . Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970;41:989-1001.
31. Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Reviews of Infectious Diseases*. 1983;5:35–53.
32. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244:379-386.
33. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462-474.
34. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-155.

35. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(7):1327-1333.
36. Dimitry S. Davydow, M.D.*, Jeneen M. Gifford, M.D., Sanjay V. Desai, M.D., Dale M. Needham, M.D., Ph.D., and O. Joseph Bienvenu, M.D., Ph.D. Posttraumatic Stress Disorder in General Intensive Care Unit Survivors: A Systematic Review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 ; 30(5): 421–434.
37. Mosby. Diccionario de medicina. Oceano Mosby. Ed. En español. Adaptada Mosbys Medical, Nursing and Allied Health Dictionary. Editoria Oceano. España. Pág. 742.

ANEXOS

Anexo 1.**Tabla de recolección de datos**

Datos Generales: Nombre		ID:	
NO Consecutivo:	Edad:		
Sexo	Masculino:	Femenino:	
Servicio			
Fecha de ingreso HCG		Hora de ingreso	
Hora de atención			
Hora diagnóstico sepsis			
Hora inicio intervenciones			
DIAGNOSTICO			
Datos de Respuesta Inflamatoria Sistémica		Sepsis Severa	
Fiebre. >38.3 C o < 36 C		Creatinina > 2mg/dL	
Frecuencia Cardiaca > 90 lpm		Diuresis < 0.5cc/Kg/h	
Frecuencia Respiratoria > 20 rpm		Lactato > 2mmol/L	
Alteración Mental Aguda		Íleo paralítico	
Leucocitos > 12 000 o < 4000		Coagulopatía. INR >1.5 o TPT > 60s	
Células Inmaduras. Bandas > 10%		Sd. Distress Respiratorio Agudo	

		PaO ₂ /FiO ₂ < 300	
		Bilirrubina >2 mg/dL	
		Plaquetas < 100 000	
		PAS < 90mmHg o PAM < 65 mmHg	
Diagnóstico sindrómico:	Sepsis	Sepsis Severa	Shock Séptico
Estudios Laboratorio asociados al diagnóstico			
	Fecha/hora	Valor	Fecha/hora
			Valor
PCR			Control
Procalcitonina			
Gases arteriales		pH:	
Lactato sérico			
Sitio de infección sospechada o confirmada			
SNC (alteración aguda del sensorio, rigidez nuchal, cefalea)			
Pulmonar (Tos, disnea, expectoración)			
Abdomen (dolor abdominal, diarrea, vómitos)			
Piel (celulitis, herida)			
Genitourinario (Disuria, poliaquiria)			
Asociado a dispositivos (marcapaso, ortopédico, vasculares)			
Desconocido			

Reanimación inicial. Durante las primeras 6 horas							
Peso estimado				Volumen administrado:			
A. Uso de cristaloides				Si		No	
B. Diuresis meta alcanzada > 0.5cc/Kg/h				Si		No	NSC
C. Disminución del lactato >50%				Si		No	NSC
D. Meta Volumen alcanzada (30 cc/Kg)				Si		No	Comorbilidad: Vol total:
E. Vasopresores				Si		No	
F. Meta PAS > 90 mmHg o PAM>65 mmHg alcanzada con volumen				Si		No	
Criterios D,E,F (en gris)				= Shock Séptico			
Estudios a confirmar diagnóstico							
A. Cultivos antes de 45 min		Si		No			NSR
B. Cultivos antes de Antibióticos		Si		No			NSR
C. Hemocultivos		Si		No	#1	#2	NSR
D. Urocultivo		Si		No			NSR
E. Estudios de imágenes		Si		No	Cual:		
F. Aislamiento microbiológico		Si:		No			
Germen aislado:							
Antibiótico							

Tiempo de administración antes de 1 hora de hecho diagnóstico		Si:	No:
Hora de la indicación de la colocación ATB			
Hora de colocación ATB			
Diferencia (indicación y colocación ATB) en minutos			
Tipo de antibiótico (nombre)			
Cantidad de antibióticos		#1	#2
Mortalidad			
Falleció	Si	No	Día #
Egreso	Si	No	Día #
Lugar de adquisición infección			
Adquirido en la comunidad	Nosocomial (luego 72 horas ingreso)		Asociado a servicios de salud
Comorbilidades			
Enfermedades	Si	NO	Descripción:
1. Enfermedad Neurológica			
2. Neumopatía.			
3. Diabetes mellitus tipo 2			

4.HTA			
5. Endocrinopatias.			
6. Enf. Hematológica			
7. Cardiopatía.			
8. Neoplasia.			
9.Trombosis			
9.1. Anticoagulación			
10. Nefropatía.			
11. Enf. Reumatológica			
12. Hepatopatía			
13. Dermatopatía.			
14. Pancreatitis.			
15. Enf. Gastrointestinal			
16. Enf. Urológica			
17. Inmunosupresión			
17.1. Trasplante			
17.2. Esteroides			
17.3 Inmunomodulador			
17.4 Quimioterapia.			

