

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Escuela Profesional de Medicina Humana**



**RELACIÓN ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO  
ANTIBIÓTICO EMPÍRICO TEMPRANO Y LA MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO ATENDIDOS EN EL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL  
HONORIO DELGADO AREQUIPA – 2018.**

Tesis presentada por la Bachiller:

**Revilla Villegas, Gabriela**

Para optar el Título Profesional de

**Médica Cirujana.**

Asesor: Dra. Rosemary Salinas Benavides

**AREQUIPA - PERÚ**

**2018**



112

*Universidad Católica de Santa María*

☎ (51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ [ucsm@ucsm.edu.pe](mailto:ucsm@ucsm.edu.pe) 🌐 <http://www.ucsm.edu.pe> Apartado:1350

AREQUIPA - PERÚ

**INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS**

DECRETO N° 320 - FMH-2017

Visto el Borrador de Tesis titulado:

“RELACIÓN ENTRE EL INICIO DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO TEMPRANO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO, AREQUIPA - 2018”

Presentado por el (la) Sr. (ta):

**GABRIELA REVILLA VILLEGAS**

Nuestro dictamen es:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

OBSERVACIONES:

*Los indicadores*

**FAVORABLE**

Arequipa, .....26.....de.....Marzo.....del.....2018

*Jacqueline Portugal Pabel*

.....  
DRA. JACQUELINE MARIA PORTUGAL  
CHAVEZ

*Lily Eufemia Montesinos*

.....  
DRA. LILY EUFEMIA MONTESINOS  
VALENCIA

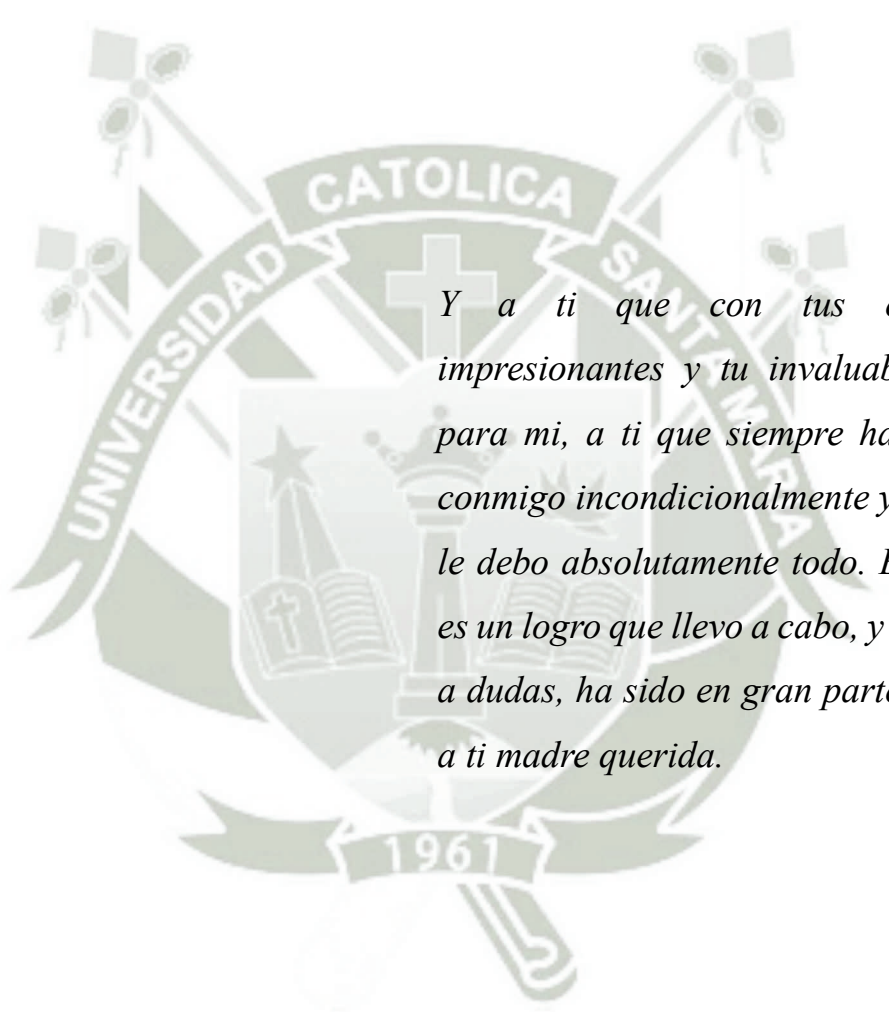
*Roberto Orlandó Nuñez Quiroz*

.....  
DR. ROBERTO NÚÑEZ QUIROZ

*1881*

Roberto Orlandó Nuñez Quiroz  
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD  
DOCTOR EN CIENCIAS AMBIENTALES  
OTORRINOLARINGÓLOGO  
C.M.P. 28047 - R.N.E. 12909 - CAOHC: 495737

*Dedico esta tesis primeramente a Dios, por tener vida, salud y permitirme realizar mi más anhelado sueño el ser Médico.*



*Y a ti que con tus esfuerzos impresionantes y tu invaluable amor para mi, a ti que siempre has estado conmigo incondicionalmente y a la que le debo absolutamente todo. Esta tesis es un logro que llevo a cabo, y sin lugar a dudas, ha sido en gran parte gracias a ti madre querida.*

*Agradezco a mis padres, por su comprensión, motivación y apoyo que me han brindado, para lograr todas y cada una de mis metas.*

*A mi abuelo Alberto Villegas Alarcón, por ser gran ejemplo de vida, gracias por tu apoyo incondicional y por no perder jamás la fe en mí.*

*A mis hermanos, porque siempre han estado apoyándome en este largo camino.*

*A mi asesora de tesis la Dra. Rosemary Salinas Benavides, por su orientación en el desarrollo de este trabajo de investigación.*

*Al Hospital Honorio Delgado por ser mi segundo hogar, y el lugar donde pude aprender muchas cosas, que estoy segura serán de vital importancia en mi ejercicio como médico, donde conocí personas de gran calidad humana y excelentes profesionales.*

*A toda mi familia, amigos y compañeros, por compartir tantos momentos tan especiales que han pasado en lo largo de mi vida universitaria.*

*Gracias*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	v
ABSTRACT .....	vi
INTRODUCCIÓN.....	vii
CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS .....	01
CAPÍTULO II: RESULTADOS.....	06
CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	20
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	28
ANEXOS .....	31
ANEXO N° 1: PROYECTO DE TESIS .....	32
ANEXO N° 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	66
ANEXO N° 3: MATRIZ DE DATOS .....	67

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa – 2018.

**Métodos:** se realizó un estudio de tipo descriptivo correlacional de corte retrospectivo. La población de estudio estuvo constituida por 150 pacientes con diagnóstico de Sepsis y Shock séptico. Como técnica de recolección de datos se empleó la observación documental. El instrumento utilizado fue la Ficha de recolección de datos. El análisis estadístico consistió en estadística de tendencia central, se aplicó la Prueba de Ji cuadrado y los Odds ratio.

**Resultados:** la edad promedio fue de 70,02 años, el sexo masculino y femenino se presentan casi con la misma frecuencia. El tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano desde el diagnóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico es de 3 horas en 64,67%, solo el 2,67% recibe antibióticos en menos de una hora y el 32,67% los recibe en más de seis horas. La tasa de mortalidad global en pacientes con sepsis y shock séptico es de 59,33%. Existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la tasa de mortalidad global de los pacientes con sepsis y shock séptico, el OR de mortalidad si se inicia el tratamiento en la primera hora es de 0,67, si se inicia con más de tres horas es de 1,06 y de 4,44 si se inicia en más de seis horas.

**Palabras clave:** Sepsis, Shock séptico, tratamiento, antibiótico, temprano, mortalidad.

## ABSTRACT

**Objectives:** Determine the relationship between the initiation of early empiric antibiotic treatment and mortality in patients with sepsis and septic shock treated in the Department of Medicine of the Honorio Delgado Regional Hospital, Arequipa - 2018. **Methods:** a correlational descriptive study was conducted. retrospective cut. The study population consisted of 150 patients diagnosed with sepsis and septic shock. As a data collection technique, documentary observation was used. The instrument used was the data collection card. The statistical analysis consisted of central tendency statistics, the Chi-square test and Odds ratio were applied.

**Results:** the average age was of 70.02 years, the masculine and feminine sex appear with almost the same frequency. The average time of initiation of empiric antibiotic treatment early from the diagnosis of patients with sepsis and septic shock is 3 hours in 64.67%, only 2.67% receive antibiotics in less than one hour and 32.67% he receives them in more than six hours. The overall mortality rate in patients with sepsis and septic shock is 59.33%. There is a statistically significant relationship between the average time of onset of early empiric antibiotic treatment and the overall mortality rate of patients with sepsis and septic shock, the mortality OR if treatment is initiated in the first hour is 0.67, It starts with more than three hours is 1.06 and 4.44 if it starts in more than six hours.

**Key words:** Sepsis, septic shock, treatment, antibiotic, early, mortality.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a una infección, la cual está determinada por estado de salud del huésped como así también las características del agente infeccioso. Se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con sus manifestaciones sistémicas (dos o más). La cual dependiendo de la presencia de disfunciones orgánicas y respuesta al tratamiento inicial, se puede clasificar en Sepsis, Sepsis severa y Shock séptico. La sepsis severa y el shock séptico constituyen un gran problema en la práctica médica asistencial, con alta incidencia porque afecta a millones de personas en todo el mundo cada año y además tiene una alta mortalidad, la misma que varía del 35% al 60%. (1)

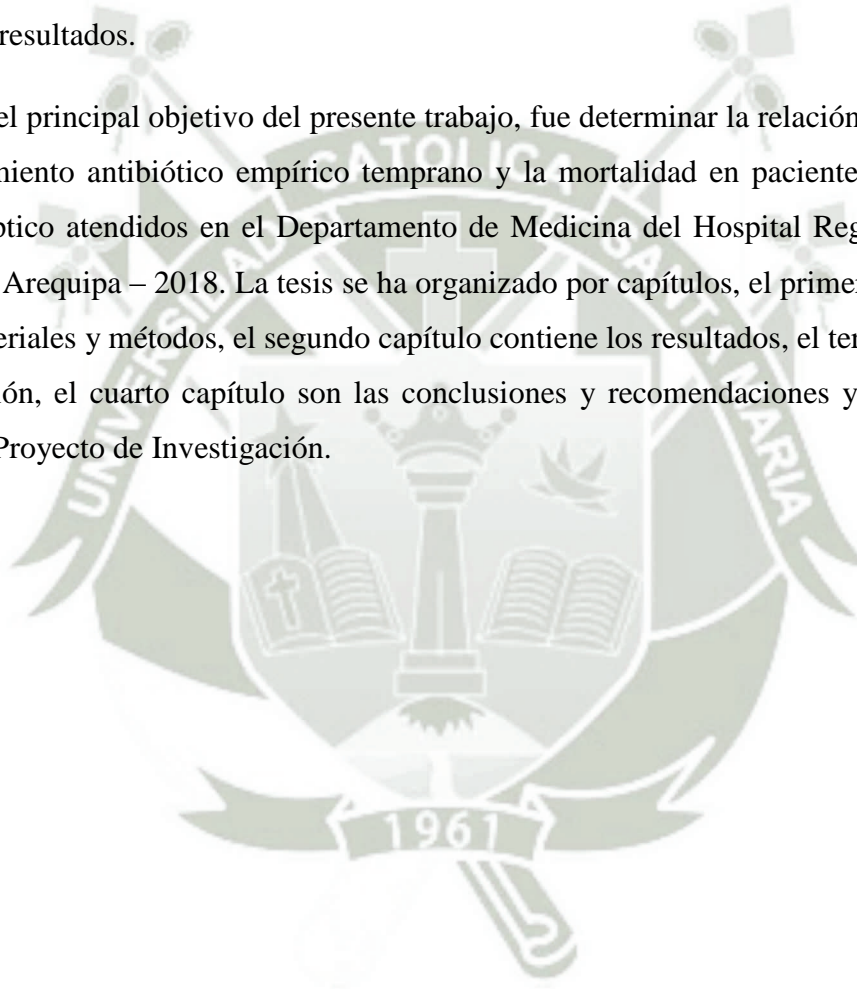
En la atención de pacientes con Sepsis, es indispensable que se realice la identificación y el diagnóstico tempranos, así como ofrecer al paciente un abordaje terapéutico adecuado desde el principio de un cuadro clínico de infección por sepsis, porque esto ha demostrado tener un impacto positivo como factor pronóstico que reduce la mortalidad y se asocia a una menor tasa de disfunción orgánica asociada al mismo. (2, 3)

El uso de antibióticos de forma empírica se considera uno de los aspectos clave en el tratamiento de este tipo de infecciones graves, debido al importante impacto que su uso tiene sobre la morbi-mortalidad<sup>14</sup>. Tanto es así, que las guías recomiendan la administración de tratamiento antimicrobiano en cuanto se establezca el diagnóstico de shock séptico o sepsis grave, e idealmente dentro de la primera hora tras el mismo, ya que, cada hora de demora en la administración de antibióticos efectivos se asocia con un medible incremento de la mortalidad. (4, 5)

Además, resulta indispensable que la cobertura de la antibioterapia sea lo suficientemente amplia como para cubrir todos los posibles patógenos causantes de la infección, considerando en primer lugar el foco de la misma, y también se deben considerar otros aspectos como son los patrones de resistencia locales, regímenes de tratamiento empírico establecidos por el hospital y las características propias del paciente, entre las que destacan la presencia de alergias, exposición previa a antibióticos o existencia de alguna disfunción orgánica. Se ha señalado que la selección del antibiótico inapropiado ha tenido un notable impacto sobre el pronóstico de estos pacientes (6).

En el Hospital Regional Honorio Delgado, la atención a pacientes que cursan con sepsis y shock séptico es muy frecuente, siendo causa de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, y además demanda gran cantidad de recursos económicos, en su manejo es necesario que el tratamiento sea instaurado en las horas iniciales, porque esto influye considerablemente en los resultados. Se ha podido observar que muchos pacientes con sepsis y shock séptico reciben tratamiento antibiótico empírico en forma temprana y muchos tienen un resultado positivo pero otros muchos también tienen desenlace fatal, siendo esta la principal motivación por la cual surgió el interés personal para desarrollar el presente estudio, ya que se considera necesario analizar algunas variables que podrían tener relación con tales resultados.

Por ello, el principal objetivo del presente trabajo, fue determinar la relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa – 2018. La tesis se ha organizado por capítulos, el primero corresponde a los materiales y métodos, el segundo capítulo contiene los resultados, el tercer capítulo es la discusión, el cuarto capítulo son las conclusiones y recomendaciones y finalmente se anexa el Proyecto de Investigación.





**CAPÍTULO I**  
**MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN**

### **1.1. TÉCNICAS**

Se utilizó como técnica la observación documental.

### **1.2. INSTRUMENTOS**

El instrumento empleado fue la Ficha de recolección de datos, que fue realizada por la autora, en dicho instrumento se registró de forma secuencial y ordenada la información obtenida de las historias clínicas y que permitieron la evaluación de las variables.

## **2. CAMPO DE VERIFICACIÓN**

### **2.1. UBICACIÓN ESPACIAL**

El estudio fue realizado en el Hospital Regional Honorio Delgado, que está ubicado en la Avenida Daniel Alcides Carrión s/n en el Distrito, Provincia y Departamento de Arequipa.

### **2.2. UBICACIÓN TEMPORAL**

Se trata de un estudio coyuntural que se efectuó durante los meses de diciembre del 2017 al mes de marzo del 2018.

### **2.3. UNIDADES DE ESTUDIO**

#### **2.3.1. Universo**

El universo estuvo conformado por los pacientes con diagnóstico de Sepsis y Shock séptico que fueron atendidos durante el periodo 2015 – 2017, los cuales se distribuyeron de la siguiente forma:

AÑO	Total de pacientes en el Servicio de Medicina por año	Total de pacientes con sepsis en el servicio de medicina por año	% que representan los pacientes con sepsis por año
2015	4259	454	10,659 %
2016	4245	435	10,247 %
2017	4288	505	11,777 %
<b>TOTAL</b>	12,792	1394	10,90%

Fuente: Departamento de Estadística del HRHD.

### 2.3.2. Muestra

No se trabajó con muestra, sino con todos los pacientes con diagnóstico de Sepsis o Shock séptico atendidos durante el periodo señalado y que cumplieron los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 14 años de edad, de ambos sexos que hayan tenido diagnóstico de Sepsis o Shock séptico hospitalizados durante el periodo 2015 – 2017.
- Pacientes cuyas historias clínicas contenían todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes que fallecieron antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano.

La población de estudio fueron 150 pacientes, tomando como unidades de estudio las Historias Clínicas.

### 3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 3.1. ORGANIZACIÓN

Una vez aprobado el proyecto de tesis, se solicitó la autorización respectiva al Director del Hospital Regional Honorio Delgado, mediante el cumplimiento de los requisitos exigidos por la Dirección para efectuar trabajos de investigación. Luego de que nos autorizaron a su desarrollo, revisamos el libro de ingresos del Departamento de Medicina para identificar los pacientes que habían presentado el diagnóstico que es materia de la presente investigación, luego se solicitó al archivo las Historias Clínicas ordenadas por año, para proceder a la revisión minuciosa de cada una de ellas. La recolección de datos fue realizada de forma diaria por la investigadora hasta concluir la revisión de todas las historias en las que se cumplían los criterios de inclusión. Cuando se concluyó la etapa de recolección de datos, se realizó el análisis estadístico y luego se elaboró el informe final o Tesis.

#### 3.2. RECURSOS

##### **Humanos:**

La investigadora: Srta. Gabriela Revilla Villegas.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Tutor: Dra. Rosemary Salinas Benavides

##### **Institucionales:**

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Regional Honorio Delgado.

##### **Materiales:**

Historias clínicas, Fichas de recolección de datos, material de escritorio, computadora, hardware, software estadístico.

##### **Financieros:**

Autofinanciamiento.

### 3.3 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos no requirió de validación, porque era para recojo de información, sin embargo, fue sometida a Prueba de Expertos a efectos de asegurar que se evaluaran todas las variables de interés que permitan un adecuado estudio del tema.

### 3.4 CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

Las variables cuantitativas fueron analizadas en función de estadística descriptiva, se calcularon promedios, medianas, modas, valores mínimos y máximos, desviación estándar de las variables cuantitativas. Tanto las variables nominales como ordinales son expresadas en las tablas en frecuencias absolutas y relativas. Para establecer si existía relación entre las variables, los datos se analizaron a través del método de análisis estadístico Chi cuadrado, además se calculó el Odds Ratio (OR), se consideraron significativos el nivel de significación  $<0,05$ . La sistematización de los datos, se realizó en la hoja de cálculo Excel 2010 y el paquete estadístico SPSS.



**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 1**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR EDAD SEGÚN SEXO.  
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

SEXO EDAD	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%
21 – 29	2	2,63	3	4,05	5	3,33
30 – 39	1	1,32	1	1,35	2	1,33
40 – 49	5	6,58	5	6,76	10	6,67
50 – 59	9	11,84	16	21,62	25	16,67
60 – 69	13	17,11	12	16,22	25	16,67
70 – 79	19	25,00	11	14,86	30	20,00
80 – 89	17	22,37	22	29,73	39	26,00
90 – 99	10	13,16	3	4,05	13	8,67
100 a más	0	0,00	1	1,35	1	0,67
<b>TOTAL</b>	76	100,00	74	100,00	150	100,00

Elaboración propia

Edad promedio: 70,02 años; edad mínima: 21 años; edad máxima: 104 años; desviación estándar:  $\pm 17,08$ .

Prueba t = 5,00  $p < 0,05$

Se observa en la tabla, que las edades más frecuentes están comprendidas entre los 50 a 89 años en 79,34%; la edad promedio de los pacientes con sepsis y shock séptico es de 70,02 años. En cuanto al sexo, se observaron porcentajes casi similares de varones (50,67%) y mujeres (49,33%). La Prueba t, demuestra que existe relación estadísticamente significativa entre la edad y el sexo.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 2**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR ANTECEDENTES PATOLÓGICOS. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Hipertensión arterial	80	53.33
Diabetes mellitus	39	26.00
Cardiopatías	18	12.00
Dislipidemia	25	16.67
Obesidad	5	1.33
Neumopatías	12	9,08
Cáncer	7	4,67
Otros	30	20,00
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que los antecedentes patológicos más frecuentes son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipidemia y las cardiopatías, entre otros.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 3**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR FOCO DEL CUADRO SÉPTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>FOCO DEL CUADRO SÉPTICO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Respiratorio	52	34.67
Urinario	29	19.33
Abdominal	13	8.67
Piel y tejidos blandos	9	6.00
Mixtos	39	26.00
Osteoarticular	5	3.33
Catéter	7	4.67
Desconocido	1	0.67
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que los focos del cuadro sépticos más frecuentes son el respiratorio, mixtos, urinarios y abdominales.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

TABLA 4

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR TIEMPO DE INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO TEMPRANO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>TIEMPO DE INICIO (horas)</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Menos de una hora	4	2,67
Más de tres horas	97	64,67
Más de seis horas	49	32,67
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

**Tiempo promedio: 3 horas**

Se observa en la tabla, que en 64,67% el tratamiento antibiótico temprano es iniciado pasadas las tres horas, en 32,67% se inicia después de seis horas y en 2,67% se inicia en menos de una hora. El tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico temprano es de 3 horas.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 5**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR ANTIBIÓTICOS ADMINISTRADOS. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>ANTIBIÓTICOS</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Ceftriaxona	85	56,67
Ciprofloxacino	80	53,33
Vancomicina	47	31,33
Ceftazidima	46	30,67
Meropenem	39	26,00
Metronidazol	24	16,00
Clindamicina	16	10,67
Azitromicina	7	4,67
Amikacina	8	5,33
Imipenem	6	4,00
Levofloxacino	2	1,33
Rifampicina	1	0,67
Cicloserina	1	0,67
Etionamida	1	0,67
<b>TOTAL</b>	<b>150 *</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

\*El total de antibióticos sobrepasa los 150 debido a que casi todos los pacientes reciben más de un antibiótico.

Se observa en la tabla, que los antibióticos empleados con más frecuencia en los pacientes con Sepsis y shock séptico son la Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Vancomicina, Ceftazidima, Meropenem y Metronidazol, los mismos que tienen una cobertura de amplio espectro incluyendo a microorganismos Gram positivos, Gram negativos y anaerobios.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

TABLA 6

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO (días)</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
1 – 7	74	49,33
8 – 15	52	34,67
16 – 23	16	10,67
24 – 30	2	1,33
31 - 40	6	4,00
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Duración promedio: 9,54 días; duración mínima: 1 día; duración máxima: 40 días; desviación estándar:  $\pm 8,07$  días

Se observa en la tabla, que en 49,33% de pacientes la duración del tratamiento antibiótico es de 1 a 7 siete días, en 34,67% es de 8 a 15 días, en 10,67% es de 16 a 23 días. La duración promedio del tratamiento antibiótico es de 9,54 días.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 7**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Sí	52	34,67
No	98	65,33
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 65,33% de pacientes no recibió cambio del tratamiento antibiótico, mientras que en 34,67% sí se cambió el tratamiento.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

TABLA 8

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR MOTIVO DEL CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>MOTIVO DEL CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Situación clínica del paciente	27	51,92
Cambio de espectro	15	28,85
Desescalada antibiótica	13	25,00
Falta de cobertura	9	17,31
No justificado	2	3,85
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que los principales motivos por los que se cambió el tratamiento antibiótico fueron la situación clínica del paciente (51,92%), el cambio de espectro en 28,85% y la desescalada antibiótica en 25%.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 9**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA ELPRIMER CAMBIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA PRIMER CAMBIO (horas)</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
24	15	28,85
48	18	34,61
72	9	17,31
96	9	17,31
120	1	1,92
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que en 34,61% de pacientes el tratamiento es cambiado a las 48 horas, en 28,85% a las 24 horas, en porcentajes similares de 17,31% se cambia a las 72 ó 96 horas y solo en 1,92% a las 120 horas.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 10**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR DESENLACE CLÍNICO.  
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>DESENLACE CLÍNICO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Curación clínica	1	1,64
Alta hospitalaria	58	95,08
Alta hospitalaria con reingreso en los siguientes 30 días	2	3,28
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que 95,08% de pacientes fueron dados de alta, el 3,28% reingreso en los siguientes 30 días y el 1,64% tuvo curación clínica.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 11**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR MORTALIDAD.  
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>MORTALIDAD</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Sí	89	59,33
No	61	40,67
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 59,63% de pacientes con sepsis y Shock séptico fallece, el 40,67% no falleció.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 12**

**PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO POR TIEMPO EN QUE SE PRODUCE LA MORTALIDAD. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 - 2017**

<b>TIEMPO EN QUE SE PRODUCE LA MORTALIDAD (días)</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
1 - 3	36	40,45
4 - 6	23	25,84
7 -9	10	11,24
10 – 12	6	6,74
13 – 15	3	3,37
16 a más	11	12,36
<b>TOTAL</b>	<b>89</b>	<b>100,00</b>

Elaboración propia

Tiempo promedio: 7,37 días; tiempo mínimo: 1 día; tiempo máximo: 40 días; desviación estándar:  $\pm 8,51$ .

Se observa en la tabla, que en 40,45% de pacientes fallecidos la mortalidad se produce entre 1 y 3 días, en 25,84% entre 4 a 6 días, en 11,245 entre 7 a 9 días, el tiempo promedio en que se produce la muerte de los pacientes con Sepsis y Shock séptico es de 7,37 días.

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa 2015 - 2017.**

**TABLA 13**

**RELACIÓN ENTRE EL TIEMPO PROMEDIO DE INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO TEMPRANO Y LA TASA DE MORTALIDAD GLOBAL DE LOS PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO. HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO. 2015 – 2017**

MORTALIDAD TIEMPO DE INICIO (horas)	SÍ		NO	
	F	%	F	%
Menos de una hora	2	2,25	2	3,28
Más de tres horas	47	52,81	50	81,97
Más de seis horas	40	44,94	9	14,75
<b>TOTAL</b>	89	100,00	61	100,00

Elaboración propia

$X^2 = 5,382$   $p = 0,01$  OR = 0,67 (primera hora), OR = 1,06 (más de tres horas), OR = 4,44 (más de seis horas)

Se observa en la tabla, que existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo de inicio del tratamiento antibiótico temprano y la mortalidad, puesto que en la mayoría de pacientes no se inicia el tratamiento de forma temprana (antes de una hora), la mortalidad es mayor conforme se retrasa el inicio del tratamiento, sobre todo pasadas las seis horas. El OR está asociado a la mortalidad siendo 4,44 veces mayor el riesgo de mortalidad cuando el tratamiento se inicia con más de seis horas, 1,06 veces mayor, si se inicia en más de tres horas, pero el OR de mortalidad es sólo de 0,67 si el tratamiento se inicia en menos de una hora.

### **CAPÍTULO III**

## **DISCUSIÓN Y COMENTARIOS**



La Sepsis y el Shock séptico son situaciones de extrema gravedad clínica, a las cuales se asocia una alta mortalidad, siendo por ello necesario que se realice el diagnóstico lo más rápidamente posible, y que el inicio del tratamiento antibiótico se efectúe idealmente durante la primera hora. Por esta razón en el presente estudio nos propusimos investigar la relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico, porque estas patologías tienen una alta incidencia en el Hospital Regional Honorio Delgado.

En la tabla 1, se observó que la edad promedio de los pacientes es de 70 años, siendo los mayores porcentajes conformados por pacientes con edades entre los 70 años a más, en relación al sexo se observó porcentajes casi similares de varones (50,67%) y mujeres (49,33%). Según Goldman y cols, la mediana de edad fue de 53 años y el 65% fueron hombres; mientras que la literatura señala que la sepsis se incrementa conforme aumenta la edad y que es más frecuente en varones (5). La incidencia de sepsis es mucho mayor conforme se incrementa la edad, siendo más frecuente en los adultos mayores, se ha señalado en un estudio que los ancianos mayores de 65 o más años, representan en Estados Unidos el 12% de la población, pero son casi el 65% de los casos de sepsis, es decir, que el aumento de la edad supone un riesgo relativo 13,1 veces mayor (6). Esta relación puede darse debido a que los adultos mayores, con mucha mayor frecuencia presentan pluripatologías, reciben polifarmacia y son más frágiles, señalando además que su probabilidad de morir como consecuencia de la sepsis es de 2,3 veces más (6).

En la tabla 2, se observó que todos los pacientes presentan antecedentes patológicos, pero los más frecuentes fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, dislipidemia, entre otras; en el estudio de Angele y cols (6) se señala que existe una relación estrecha entre la sepsis y las enfermedades que tienen la capacidad de deprimir el sistema inmunológico, entre las cuales se tienen las enfermedades crónicas como la HTA, diabetes, el VIH/SIDA, la cirrosis hepática, la asplenia, diversas enfermedades autoinmunes, las mismas que se encuentran en una alta frecuencia en las series de sepsis estudiadas internacionalmente. En un estudio de observación francés publicado en 2014, de pacientes ingresados a 11 UCI con sepsis grave o shock séptico se halló que el 31% eran inmunodeprimidos debido a SIDA, trasplante de órganos, neutropenia, cáncer, enfermedad inflamatoria y deficiencia inmunitaria primaria (6).

El foco del cuadro séptico se observó en la tabla 3, siendo los más frecuentes los respiratorios (34,67%), mixtos en 26% y urinarios en 19,33%; de acuerdo a Gotts y Matthay (5), los focos de infección más frecuentes capaces de desencadenar la sepsis son los focos pulmonares (64%), luego el abdomen (20%), la sangre (15%) y el riñón o el aparato genitourinario (14%), los cuales concuerdan con nuestros resultados.

En la tabla 4 se observó que el inicio temprano del tratamiento antibiótico solo se realiza en 2,67% de pacientes, mientras que el 64,67% recibe los antibióticos en más de tres horas y el 32,6% con más de seis horas, siendo el promedio de tres horas. De acuerdo a las recomendaciones más recientes se debe proveer antibióticos endovenosos tan pronto como sea posible después de hacer el diagnóstico de sepsis o shock séptico y que la cobertura sea lo suficientemente amplia para cubrir las posibilidades de microorganismos que potencialmente podrían ser las causantes del proceso infeccioso, y en ello no se diferencia de recomendaciones anteriores aunque la recomendación ahora es de proveer antibióticos en la primera hora después del diagnóstico. Se ha encontrado que la relación entre la infusión temprana de antibióticos y la menor mortalidad es válida sobre todo para los pacientes en shock séptico pero no necesariamente para el paciente con sepsis (4, 12). Seymour y cols (11) señala que la mediana del tiempo hasta la administración de antibióticos fue de 0.95 horas, y que existe una relación directa entre la mediana del tiempo y la mortalidad. Por su parte Goldman (13), señala que la mediana del tiempo hasta la finalización de los antibióticos fue de 111 minutos, es decir, que el inicio del bolo de antibióticos se realiza de forma muy temprana (en promedio a los 45 minutos). En el estudio de Whiles y cols (16), refieren que la mediana del tiempo hasta la aplicación del antimicrobiano fue de 3.77 horas en los que progresaron a shock versus 2.76 horas en los que no lo hicieron ( $p < 0.001$ ).

En la tabla 5 se observaron los antibióticos empleados en los pacientes con Sepsis y Shock séptico, siendo los más frecuentes la Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Vancomicina, Ceftazidima,

Meropenem y Metronidazol entre los principales. En el estudio de Singer y cols (4) y el de Fontenla (12), no se refieren al uso de antibióticos para cubrir el espectro de posibilidades (como Piperacilina/ tazobactam para Gram negativos y Vancomicina para Gram positivos) sino más bien el uso de dos tipos de antibióticos para cubrir gérmenes Gram negativos como sería la combinación de Piperacilina / tazobactam con un aminoglucósido o quinolona, aunque no existen muchas evidencias al respecto (4, 12). También hacen hincapié en la necesidad de utilizar los elementos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos

y en este sentido recomiendan el uso de dosis de ataque, sobre todo en cuanto a la piperacilina / tazobactam de 4.5 gr seguido preferiblemente por infusión prolongada o continua y en el caso de la vancomicina donde abogan por la dosis de ataque de 20-35 mg/kg de peso (4, 12).

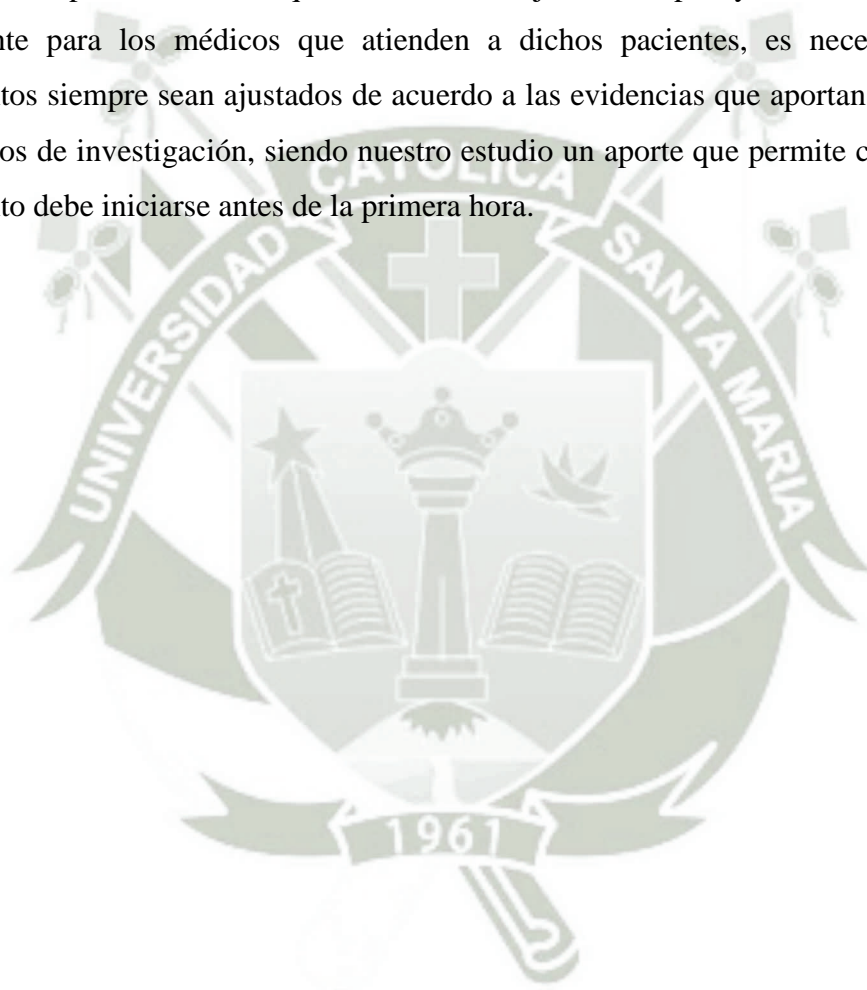
En la tabla 6 se observó la duración del tratamiento antibiótico, en el que destaca que el 49,33% de pacientes recibieron antibióticos por 1 a 7 días, en 34,67% fue de 8 a 15 días, en 10,67% fue de 16 a 23 días, entre los principales, siendo el promedio de 9,54 días. La tabla 7, muestra que el 65,33% de pacientes requirió cambio del tratamiento, siendo los motivos más frecuentes para ello la situación clínica del paciente, el cambio de espectro y la desescalada antibiótica, siendo el tiempo transcurrido para el primer cambio de 48 horas en 34,61% y de 24 horas en 28,85% (Tabla 8 y 9). Dellinger (11) y Mervyn (14), sugieren que la duración del tratamiento sea de 7 a 10 días. En este aspecto existe discordancia porque algunos autores consideran que en algunas infecciones curso más cortos de antibióticos son adecuados (12, 9).

En la tabla 10 se observó que el 95,08% de pacientes fueron dados de alta, el 3,28% reingreso a los siguientes 30 días y el 1,64% presentó curación de la sepsis aunque sin ser dado de alta por razones distintas; luego en la tabla 11 vimos que la mortalidad en los pacientes con sepsis y Shock séptico es de 59,33% y esta se presenta entre uno y tres días en 40,45%, entre 4 y 6 días en 25,84% y de 7 a 9 días en 11,24% principalmente, el tiempo promedio en que se produce la mortalidad es de 7,37 días.

La tabla 12, nos muestra que existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo de inicio del tratamiento antibiótico y la mortalidad de los pacientes ( $p = 0,01$ ), con un OR para mortalidad de 0,67 si el tratamiento se inicia en la primer hora, OR de 1,06 si se inicia en más de tres horas y OR de 4,44 si se inicia con más de seis horas. En el estudio de Seymour se reportó una mortalidad de 4% con un promedio de 30 días, encontrando que el riesgo de muerte en 30 días aumentó un 18% por cada hora de retraso hasta la finalización de los antibióticos (13). Mientras que en el estudio de Chang y cols (14), señalan que el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B puede reducir la mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico en subgrupos específicos de gravedad de la enfermedad. Whiles y cols (16), refieren que cada hora hasta la administración antimicrobiana inicial se asoció con un aumento del 8,0% en la progresión al shock séptico. Además, el tiempo hasta

el antimicrobiano de amplio espectro se asoció con la progresión (odds ratio = 1.06). El tiempo para iniciar el tratamiento antimicrobiano también se asoció con la mortalidad hospitalaria (odds ratio = 1.05,) y concluyen enfatizando que la importancia de la administración temprana de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes con sepsis grave ingresados por el servicio de urgencias, ya que el tiempo más largo para la administración antimicrobiana inicial se asocia con una mayor progresión de sepsis severa al shock séptico y una mayor mortalidad.

Finalmente se puede comentar que siendo el manejo de la Sepsis y Shock séptico, un reto permanente para los médicos que atienden a dichos pacientes, es necesario que los tratamientos siempre sean ajustados de acuerdo a las evidencias que aportan la literatura y los trabajos de investigación, siendo nuestro estudio un aporte que permite concluir que el tratamiento debe iniciarse antes de la primera hora.



## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES



## CONCLUSIONES

### PRIMERA

El tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano desde el diagnóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado es de 3 horas en 64,67%, solo el 2,67% recibe antibióticos en menos de una hora y el 32,67% los recibe en más de seis horas.

### SEGUNDA

La tasa de mortalidad global en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado es de 59,33%.

### TERCERA

Existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la tasa de mortalidad global de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, el OR de mortalidad si se inicia el tratamiento en la primera hora es de 0,67, si se inicia con más de tres horas es de 1,06 y de 4,44 si se inicia en más de seis horas. Es decir, que por cada tres horas de atraso en el inicio del tratamiento, el riesgo de muerte se triplica a las tres horas y cuadriplica a las seis horas.

## RECOMENDACIONES

1. Al Servicio de Medicina del HRHD, se sugiere que se trate de mejorar los procedimientos diagnósticos así como la capacidad operativa del laboratorio a efectos de que el diagnóstico de la Sepsis se realice de forma precoz, y el tratamiento antibiótico empírico se inicie antes de la primera hora, porque esto disminuye la mortalidad.
2. Al Servicio de Medicina del HRHD, se sugiere que la toma de cultivos se realice a la brevedad posible, y antes del inicio antibiótico, se ha podido observar que en la mayoría de casos por el poco personal del hospital no se puede cumplir con la toma de dichas muestras antes de comenzar el tratamiento antibiótico empírico.
3. Se sugiere la colaboración de otros servicios que estén implicados con el manejo del paciente con sepsis (como Medicina interna, Cirugía, Diálisis).
4. A los estudiantes de medicina se sugiere la realización de otras investigaciones dirigidas al estudio de otros factores predictores de mortalidad en pacientes con Sepsis y Shock séptico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaieski DF, Edwards JM, KallanMJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013; 41(5):1167-1174.
2. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386.
3. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1673-1676.
4. Singer M; Deutschman CS; Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
5. Gotts E., Matthay A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016; 353: 585.
6. Angele K., Pratschke S., Hubbard J., Chaudry H. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5:12-9.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
8. Kaukonen K-M, BaileyM, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17):1629-1638.
9. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014; 371(24):2309-2319.
10. Mejuto B. Atención farmacoterapéutica al Área Enfermedades Infecciosas paciente con sepsis severa y shock séptico. En: capítulo 128 de Dipiro JT et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8. Estados Unidos, 2015.
11. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Med* 2013;41:580-637.

12. Fontenla, L., Molini, W., Antonini, M. Guía de Práctica Clínica Manejo Inicial de la Sepsis Severa y Shock Séptico en adultos. Argentina, 2015.
13. Seymour, C., Gesten, F., Prescott, H., Friedrich, M., Iwashyna, T., Phillips, G., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K., Levy, M. Tiempo para el tratamiento y la mortalidad durante la atención de emergencia para la sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): 2235-2244. Estados Unidos.
14. Mervyn Singer y colaboradores. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-810.
13. Goldman, J., Gallaher, A., Jain, R., Stednick, Z., Menon, M., Boeckh, M., Pottinger, P., Schwartz, S., Casper, C. Formulaciones antibióticas compatibles con infusión para la administración rápida para mejorar los resultados en pacientes ambulatorios con cáncer con sepsis severa y shock séptico: el paquete STAT de Sepsis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (4): 457-464. Estados Unidos.
14. Chang, T., Tu, Y., Lee, C., Chao, A., Huang, C., Wang, M., Yeh, Y. Efectos de la hemoperfusión de polimixina B sobre la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico: una revisión sistémica, actualización del metanálisis y metaanálisis del subgrupo de gravedad de la enfermedad. *Crit Care Med;* 45 (8): 858-864, 2017. Inglaterra.
15. García, L., Grau, S., Frutos, A; Bobillo, F., Cítores, R., Diez, F., Muñoz F., Sánchez, T., Gandía, F., Andaluz, D. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med. intensivaMadr.* 2017; 41(1): 12-20. España.
16. Whiles, B., Deis, A., Simpson, S. El aumento del tiempo para la administración antimicrobiana inicial se asocia con la progresión al shock séptico en pacientes con sepsis severa. *Crit Care Med;* 45 (4): 623-629, 2017. Estados Unidos.
15. Martin, J., Domínguez, A., Vásquez, D. Sepsis. *Med Int Méx* 2014;30:159-175.
16. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334.

17. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock, The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group N Engl J Med 2014; 371:1496-1506.







# Universidad Católica de Santa María

## Facultad de Medicina Humana

### Escuela Profesional de Medicina



**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado Arequipa 2015 - 2017.**

**PROYECTO DE TESIS PRESENTADO POR:**

**Revilla Villegas, Gabriela**

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

**Asesor:** Dra. Rosemary Salinas Benavides

**AREQUIPA - PERÚ**

**2018**

## I. PREÁMBULO

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a una infección, la cual está determinada por estado de salud del huésped como así también las características del agente infeccioso. Se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con sus manifestaciones sistémicas (dos o más). La cual dependiendo de la presencia de disfunciones orgánicas y respuesta al tratamiento inicial, se puede clasificar en Sepsis, Sepsis severa y Shock séptico. Es reconocido que la sepsis severa y el shock séptico representan un gran problema en la práctica médica asistencial, con alta incidencia porque afecta a millones de personas en todo el mundo cada año y además tiene una alta mortalidad, la misma que varía del 35% al 60% (1).

En el Hospital Regional Honorio Delgado, la atención a pacientes que cursan con sepsis y shock séptico es muy frecuente, siendo causa de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, y además demanda gran cantidad de recursos económicos, en su manejo es necesario que el tratamiento sea instaurado en las horas iniciales, porque esto influye considerablemente en los resultados. Se ha podido observar que muchos pacientes con sepsis y shock séptico reciben tratamiento antibiótico empírico en forma temprana y muchos tienen un resultado positivo pero otros muchos también tienen desenlace fatal, siendo esta la principal motivación por la cual surgió el interés personal para desarrollar el presente estudio, ya que se considera necesario analizar algunas variables que podrían tener relación con tales resultados.

## I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

**Relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa – 2018.**

#### 1.2. DESCRIPCIÓN

##### a) Área de Intervención de Conocimiento

GENERAL: Ciencias de la Salud.

ESPECÍFICA: Medicina.

ESPECIALIDAD: Medicina Interna

LINEA: Sepsis y shock séptico.

##### b) Operacionalización de Variables

VARIABLES	INDICADOR	SUBINDICADOR	ESCALA
<b>Variables independientes</b>			
Tratamiento antibiótico empírico temprano	Tiempo de inicio desde el dx hasta la administración de antibióticos	Menos de una hora Más de tres horas Más de seis horas	Nominal
<b>Variables intervinientes</b>			
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Razón
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Nominal
Antecedentes patológicos	Comorbilidades que presenta el paciente	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Cardiopatías Dislipidemia Obesidad Neumopatías Cáncer	Nominal

Foco del cuadro séptico	Origen del cuadro séptico	Respiratorio Urinario Abdominal Piel y tejidos blandos Focos mixtos Osteoarticular Catéter Foco desconocido Otros	Nominal
Régimen antimicrobiano administrado	Antibióticos administrados y dosis	Betaláctamicos Aminoglucósidos Macrólidos Fluoroquinolonas Carbapenem Lincosaminas Penicilinas Otros	Nominal
Duración del tratamiento antibiótico	Días de administración de los antibióticos	Días	Numérica discreta
Cambio del tratamiento antibiótico	Se necesitó cambio del esquema de antibióticos empleados	Si No	Nominal
	Motivo del cambio	Falta de cobertura Cambio de espectro Desescalada antibiótica  Situación clínica del paciente No justificado	Nominal
Tiempo transcurrido hasta el primer cambio	Tiempo	Horas	Numérica discreta
Desenlace clínico	De acuerdo a condición del paciente al alta	Mejoría Curación clínica Alta hospitalaria Alta hospitalaria con reingreso del paciente en los siguientes 30 días	Nominal
<b>Variable dependiente:</b>			
<b>Mortalidad</b>	Dato consignado en la historia clínica	Si No	Nominal
	Tiempo en que se produce la mortalidad	Días	Numérica discreta
	Tasa de mortalidad global	Porcentaje de pacientes fallecidos entre el total de pacientes evaluados	Numérica discreta

### **c) Interrogantes Básicas**

¿Cuál es la edad, sexo, antecedentes patológicos y clínicos de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado?

¿Cuál es el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano desde el diagnóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado?

¿Cuál es la tasa de mortalidad global en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado?

¿Existe relación entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la tasa de mortalidad global de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado?

### **d) Tipo de investigación**

El presente estudio es de tipo descriptivo correlacional de corte retrospectivo.

## **1.2. JUSTIFICACIÓN**

La relevancia científica del estudio, se sustenta porque la sepsis y el shock séptico, son situaciones comunes en todos los servicios de Medicina Interna, además que es los últimos años vienen presentándose un incremento en su incidencia, siendo causa de una gran morbilidad y mortalidad, por tanto es necesario, contar con un protocolo de tratamiento actualizado y basado en las mejores evidencias disponibles para la atención de dichos pacientes, entonces el estudio brindará un aporte científico, teórico, porque el marco teórico que se realice será actualizado y presentará evidencias aportadas en otros estudios de investigación.

El desarrollo del estudio tiene relevancia práctica, porque en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, la sepsis y el shock séptico son causa frecuente de atención de los pacientes, sin embargo, estos procesos se presentan de forma muy variable, tanto en los aspectos clínicos, manejo y evolución, por ello, pretendemos a través del estudio, obtener la información necesaria que nos permita realizar sugerencias orientadas a la mejora de los protocolos actuales de atención, beneficiando tanto al Departamento de Medicina como a los pacientes afectados.

La relevancia social se justifica, porque siendo la sepsis y el shock séptico una condición clínica de extrema gravedad y sabiendo que todos los pacientes son distintos, presentan condición socioeconómica muchas veces deficiente, así como diversos padecimientos subyacentes, es necesario utilizar los mayores conocimientos teóricos y el acceso a investigaciones médicas internacionales para mejorar la atención y condición del paciente, en el objetivo de disminuir la morbimortalidad por la sepsis y el shock séptico.

El interés personal se originó en la observación personal de que la sepsis y el shock séptico son causa frecuente de atención, y siendo el tratamiento antibiótico un aspecto de primerísima importancia en el tratamiento y evolución de los pacientes, se considera necesario evaluar los resultados del tratamiento antibiótico empírico temprano, así como las limitaciones que se presentan en el manejo de los pacientes.

## 2. MARCO CONCEPTUAL

### 2.1. SEPSIS

#### 2.1. Concepto

Antes de 1992 la definición de sepsis era confusa, incluso los términos infección, sepsis, septicemia y bacteremia se utilizaban como sinónimos. En 1992, con base en la revisión de Roger C Bone de las fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el consenso que definía a la sepsis y dieron el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que permitió unificar criterios e iniciar las bases de la vigilancia y del tratamiento de la sepsis (2). La introducción del concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica permitió clasificar la respuesta en padecimientos no infecciosos, como traumatismos, quemaduras pancreatitis, cirugías, entre otros, y los infecciosos, que le dio el nombre a la sepsis, con lo que se llegó a la conceptualización actualmente válida (2).

La Sepsis es definida como una respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección que puede generar una reacción inflamatoria generalizada que a la larga puede inducir disfunción orgánica múltiple (2). La Sepsis severa o grave es la sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental (2, 3).

En un reciente estudio se ha dado la nueva definición de Sepsis, señalándola como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (4). En esta nueva definición resalta la importancia que tiene la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que es muy superior en comparación a la de una infección común, y es por ello imprescindible realizar un diagnóstico precoz (4). La disfunción orgánica se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación (SOFA), que se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10%. El shock séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas se asocian con

mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato mayores de 2 mmol/l (>18mg/dl) en ausencia de hipovolemia (4).

La sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento. Es asimismo una de las principales causas de enfermedad grave y de mortalidad en todo el mundo. Los pacientes que sobreviven a la sepsis con frecuencia sufren problemas físicos, psicológicos y cognitivos prolongados (4).

El Shock séptico es la hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental (2).

## **2.2. Epidemiología**

Durante los últimos 40 años, se está produciendo un incremento en la incidencia de sepsis, debido al aumento de la edad de la población, a la mayor esperanza de vida, pero también a la mayor incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas que durante su evolución pueden desarrollar complicaciones graves que llevan al paciente al desarrollo de sepsis o shock séptico. Datos procedentes de los EEUU y Europa revelan que entre 0,4/1000 y 1/1000 personas desarrollan sepsis por año. Al mismo tiempo que se incrementa la incidencia, también está descendiendo la mortalidad hospitalaria a razón del 28% al 18%, debido a que actualmente se realiza un diagnóstico más oportuno de la sepsis, pero también al manejo adecuado de la misma, en la cual, se emplean antibióticos de forma temprana y se utilizan medidas de cuidado intensivo que son recursos muy valiosos para aportar medidas de sostén a los pacientes (5). Se ha señalado que la incidencia de sepsis es mayor en los hombres; no se conoce cuáles sean las razones que expliquen estas diferencias, pero se ha señalado que podrían estar relacionadas al efecto de las hormonas sexuales sobre la inmunidad innata y adaptativa, así como también sobre la respuesta cardiovascular a las señales de la citocina. La sepsis además es más frecuente en personas de raza negra, a pesar de que estas tengan mejor estatus socioeconómico y sus condiciones de salud, por lo cual, se presume que existen implicados factores genéticos que aumentan el riesgo (5).

Sin lugar a dudas, la incidencia de sepsis es mucho mayor conforme se incrementa la edad, siendo más frecuente en los adultos mayores, se ha señalado en un estudio que los ancianos mayores de 65 o más años, representan en Estados Unidos el 12% de la población, pero son casi el 65% de los casos de sepsis, es decir, que el aumento de la edad supone un riesgo relativo 13,1 veces mayor (6). Esta relación puede darse debido a que los adultos mayores, con mucha mayor frecuencia presentan pluripatologías, reciben polifarmacia y son más frágiles, señalando además que su probabilidad de morir como consecuencia de la sepsis es de 2,3 veces más (6).

Otra relación reconocida en la sepsis, es la que mantiene con las enfermedades que tienen la capacidad de deprimir el sistema inmunológico, entre las cuales se tienen las enfermedades crónicas como el VIH/SIDA, la cirrosis hepática, la asplenia, diversas enfermedades autoinmunes, las mismas que se encuentran en una alta frecuencia en las series de sepsis estudiadas internacionalmente. En un estudio de observación francés publicado en 2014, de pacientes ingresados a 11 UCI con sepsis grave o shock séptico se halló que el 31% eran inmunodeprimidos debido a SIDA, trasplante de órganos, neutropenia, cáncer, enfermedad inflamatoria y deficiencia inmunitaria primaria (6).

### **2.3. Etiología**

#### **2.3.1. No infecciosa**

Se han documentado varios trastornos de tipo inflamatorios estériles que pueden evolucionar hacia el shock e insuficiencia multiorgánica, entre los que destacan la pancreatitis, la isquemia tisular, lesiones tisulares de origen traumático y/o quirúrgico, quemaduras, tromboembolia, vasculitis, reacciones adversas severas a fármacos, diversos procesos autoinmunes y neoplásicos, sobre todo el linfoma y la linfocitosis hemofagocítica (5).

#### **2.3.2. Infecciosas**

El estudio de Gotts y Matthay, señala que los sitios o focos de infección más frecuentes capaces de desencadenar la sepsis son los focos pulmonares (64%), luego el abdomen

(20%), la sangre (15%) y el riñón o el aparato genitourinario (14%). En el 70% de pacientes cuyos cultivos fueron positivos, se encontró en el 47% gérmenes grampositivos, siendo el *Staphylococcus aureus* el agente identificado en el 20% de casos, luego en el 62% se aislaron microorganismos gramnegativos (20% *Pseudomonas spp* y 16% *Escherichia coli*) y en el 19% se aislaron hongos (5). La mortalidad más alta se presenta en los pacientes que tienen infecciones causadas por Cándida, siendo incluso la mortalidad más alta que en casos de bacteriemia (5).

### 2.3. Fisiopatología

La sepsis es el resultado de complejas interacciones entre el patógeno invasor, el sistema inmune del hospedador y las respuestas inflamatorias. A modo sucinto se señala que los principales mecanismos fisiopatológicos son (4):

#### 2.3.1. Componentes celulares que desencadenan el proceso inflamatorio

Bacterias gram negativas: lipopolisacárido (LPS).

Bacterias gram positivas: exotoxina peptidoglicano.

#### 2.3.2. Mediadores pro y antiinflamatorios

La compleja interacción entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios juegan un papel muy importante en la patogénesis de la sepsis (7, 8).

Mediadores llave proinflamatorios:

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )  
Interleucina-1 ( IL-1)  
Interleucina-6 (IL-6)

Mediadores llave antiinflamatorios:

Receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA)  
Interleucina-4 (IL-4)  
Interleucina-10 (IL-10)

El balance entre los mecanismos Interleucina-10 (IL-10) proinflamatorio y antiinflamatorio determina el grado de inflamación, que puede ir desde una actividad antibacteriana local a una toxicidad sistémica o fallo orgánico.

#### 2.4. Criterios clínicos para identificar a los pacientes con sepsis

El estudio de Singer, Deutschman y Seymour (4), señaló que ninguna medición clínica actual refleja el concepto de una respuesta desregulada del huésped, sin embargo, en el examen físico se pueden identificar junto con los análisis clínicos usuales que existe inflamación o disfunción orgánica, y en base a ello se analizaron los factores que identificaban mejor a los pacientes infectados con más probabilidades de sufrir sepsis. Para identificar a los pacientes, se consideran dos parámetros: la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad, la internación en la UCI durante 3 días o más o ambas—se emplearon para evaluar la validez predictiva. Para los pacientes infectados dentro y fuera de la UCI, la validez pronóstica se determinó con dos mediciones para cada criterio: el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) y el cambio en los parámetros comparando los pacientes con una puntuación de 2 puntos o más o con los que tenían menos de 2 puntos en los diferentes sistemas de puntuación. Estos criterios han sido corroborados en más de 700 000 pacientes fuera de la UCI, con infección extrahospitalaria e intrahospitalaria (4).

En los pacientes de Pennsylvania con presunta infección, la discriminación para la mortalidad intrahospitalaria con SOFA y el Logistic Organ Dysfunction System fue superior a la de aquella con el SRIS. La validez pronóstica de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar. Para los pacientes fuera de la UCI y con presunta infección, la discriminación de la mortalidad intrahospitalaria con SOFA o el cambio en la puntuación SOFA fue similar al del SRIS (4).

Debido a que SOFA es más conocido y más sencillo que el Logistic Organ Dysfunction System, el grupo de trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica. La puntuación SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección (4). Los pacientes con puntuación SOFA de 2 o más tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de 2 o mayor identificó un aumento de 2 a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de 2 (4). La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino como medio para caracterizar

clínicamente al paciente séptico. Varios biomarcadores nuevos pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que los elementos empleados en SOFA, pero aún necesitan mayor validación (4). Un modelo clínico desarrollado con regresión logística multifactorial identificó que 2 de 3 variables clínicas—Escala de coma de Glasgow de 13 o menos, presión sistólica de 100 mm Hg o menos y frecuencia respiratoria de 22/min o mayor—tuvo validez pronóstica similar a la de toda la puntuación SOFA fuera de la UCI. Para pacientes en la UCI con presunta infección, la puntuación SOFA tuvo validez pronóstica superior a la de este modelo, reflejando probablemente los efectos modificadores de las intervenciones (vasopresores, sedantes, respiración asistida). El agregado de la medición del lactato no mejoró significativamente la validez pronóstica, pero puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo intermedio (5).

Esta nueva determinación, llamada qSOFA, proporciona criterios sencillos de medir para identificar a los pacientes adultos con presunta infección que probablemente tendrán mal evolución (Tabla 1). Debido a que la validez pronóstica no cambió, en el estudio de Singer y cols se enfatizó en la alteración del estado mental, porque representa toda puntuación de la Escala de coma de Glasgow menor de 15 y reduce la carga de mediciones.

**Tabla 1. Criterios qSOFA (4)**

Frecuencia respiratoria $\geq 22/\text{min}$
Alteración del estado mental
Presión sistólica $\leq 100$ mm Hg

Los criterios para diagnosticar el Shock séptico, que ha sido definido como una “subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad (4), se ha encontrado que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, a pesar de que existen numerosos factores que influyen en esta relación, como una cantidad insuficiente de oxígeno que ingresa a los tejidos, la alteración de la respiración aeróbica, la aceleración de la glucólisis aeróbica y la reducción de la depuración hepática.

El aumento del lactato es, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad (4, 5).

Otro criterio diagnóstico del shock séptico es la hipotensión, en un estudio se ha encontrado que los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitaron vasopresores y con aumento del ácido láctico fueron aquellos que presentaron un riesgo muy incrementado de mortalidad (6). La asociación de hipotensión, empleo de vasopresores y lactato  $>2$  mmol/l (18 mg/dl) permite reconocer a los pacientes con tasas de mortalidad del 54% en el University of Pittsburgh Medical Center (n = 315) (6) y del 35% en el Kaiser Permanente Northern California (n = 8051) (7). Estas tasas de mortalidad fueron mayores que las del 25,2% (n = 147) y 18,8% (n = 3094) en pacientes con hipotensión sola, 17,9% (n = 1978) y 6,8% (n = 30209) en pacientes con ácido láctico  $>2$  mmol/l (18 mg/dl) solo y del 20% (n = 5984) and 8% (n = 54135) en pacientes con sepsis en el University of Pittsburgh Medical Center (6) y Kaiser Permanente Northern California (7), respectivamente.

En el caso de los pacientes con shock séptico se identifican por hipotensión persistente que requiere el uso de vasopresores para mantener la presión arterial media  $\geq 65$  mmHg y que tienen un ácido láctico en suero de  $> 2$  mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una resucitación líquida adecuada (la mortalidad asociada con esta condición es en exceso del 40 %). Ambos criterios deben estar presentes (1, 4).

## 2.5. Diagnóstico

La sepsis tiene criterios, que son las manifestaciones iniciales del organismo a la infección, estos son los criterios de sepsis, al cumplir más de uno se considera sepsis (Tabla 2) (8, 9):

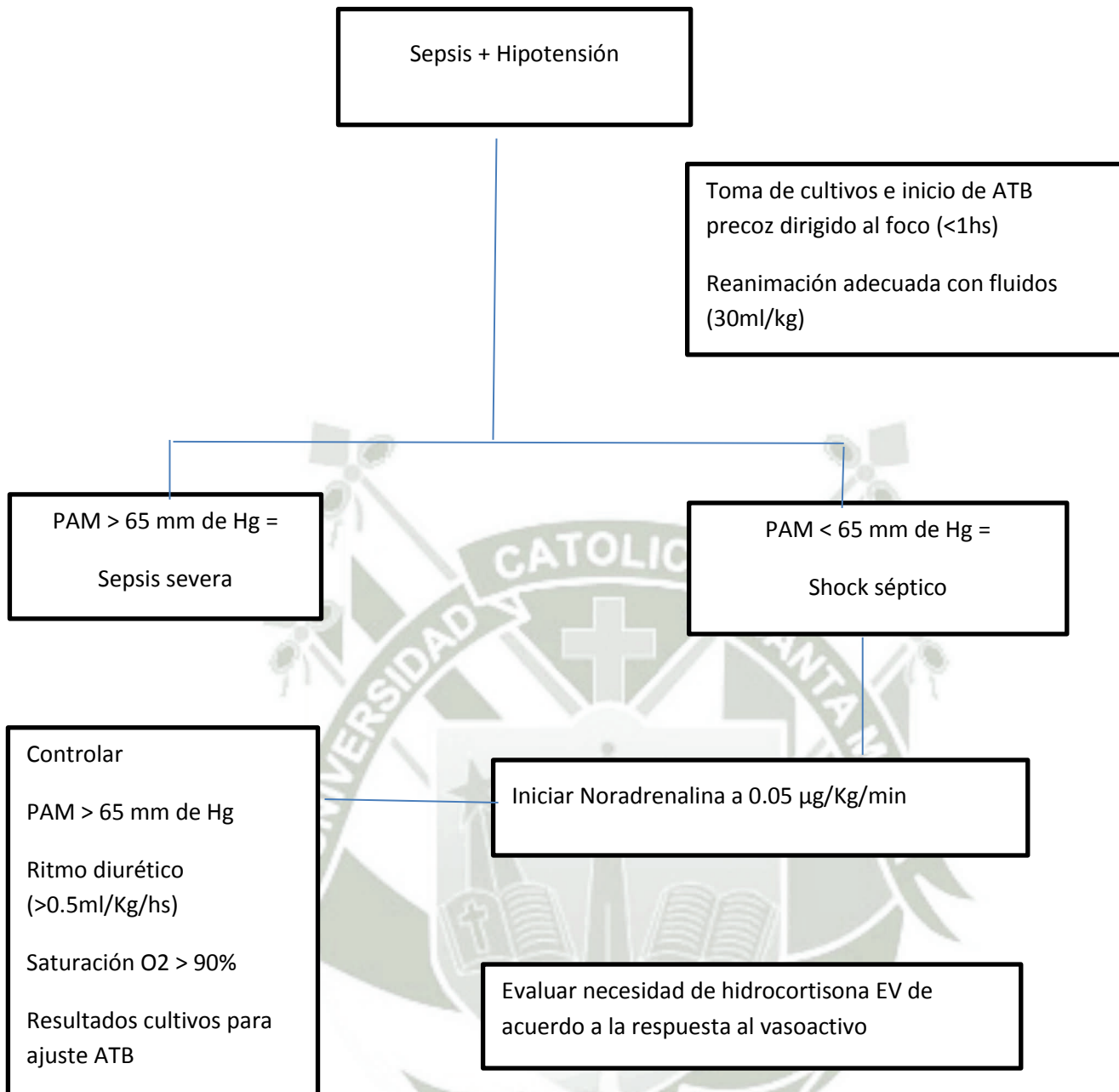
**Tabla 2. Criterios de Sepsis**

<p>VARIABLES GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C)</li> <li>• Hipotermia (temperatura menor de 36°C)</li> <li>• Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto o mayor de dos desviaciones estándar del valor normal para la edad</li> <li>• Taquipnea</li> <li>• Alteración del estado mental</li> <li>• Edema significativo o equilibrio hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg durante más de 24 horas)</li> <li>• Hiperglucemia (glucemia mayor a 140 mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes</li> </ul>
<p>VARIABLES INFLAMATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocitosis (cuenta de leucocitos mayor de 12,000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Leucopenia (cuenta de leucocitos menor de 4,000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Cuenta de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras</li> <li>• Proteína C reactiva plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal</li> <li>• Procalcitonina plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal</li> </ul>
<p>VARIABLES HEMODINÁMICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión arterial (presión arterial sistólica: &lt;90 mmHg, presión arterial media: &lt;70 o un descenso de la presión arterial sistólica mayor a 40 mmHg)</li> <li>• Saturación venosa mixta de oxígeno &gt;70%</li> <li>• Índice cardiaco &gt; 3.5 L/min/m<sup>2</sup></li> </ul>
<p>VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia (cuenta plaquetaria &lt;100,000 mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>• Oliguria aguda (gasto urinario &lt;0.5 mL/kg/hora o 45 mmol/L al menos durante dos horas)</li> <li>• Aumento de la creatinina mayor de 0.5 mg/dL</li> <li>• Anormalidades de coagulación (INR &gt;1.5 o aPTT &gt;60 s)</li> <li>• Íleo (en ausencia de obstrucción intestinal)</li> <li>• Hiperbilirrubinemia (BT: &gt;4 mg/dL o 70 mmol/L)</li> </ul>
<p>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidosis láctica (&gt; 1 mmol/L)</li> <li>• Disminución del llenado capilar o piel marmórea</li> </ul>

## 2.6. Tratamiento

Es importante que se identifique lo más rápidamente posible el cuadro correspondiente a Sepsis, para poder instaurar el tratamiento en forma inmediata, es por ello que existen una serie de consensos para su definición desde 1992 y consensos para su tratamiento, el último se celebró en 2012 y actualmente debe ajustarse a las nuevas guías, que a modo de resumen se señalan en el siguiente algoritmo (9, 10):





Las recomendaciones más recientes acerca del tratamiento, señalan que se debe empezar inmediatamente con por lo menos 30 mL/ Kg de cristaloides endovenosos en las primeras 3 horas y que seguido a este proceso de resucitación la necesidad de más líquidos sea orientado basado en la evaluación frecuente del estado hemodinámico del paciente. Esto incluye evaluación de variables fisiológicas y métodos no invasivos o invasivos (11, 12).

Se favorece el uso de variables dinámicas en vez de estáticas para predecir la respuesta a los fluidos y se sugiere un objetivo inicial de obtener un presión arterial media de 65 mmHg en pacientes que tiene shock séptico y necesitan agentes presores. Finalmente se sugiere la normalización del ácido láctico en pacientes con un elevado ácido láctico inicial como guía de resucitación y marcador de hipoperfusión tisular.

De acuerdo a las últimas recomendaciones, se debe abandonar el uso rutinario de la medición de presión venosa central o saturación de oxígeno venosa central para guiar el proceso de resucitación, dado que no se ha demostrado su utilidad en la mortalidad cuando se comparaba al cuidado intensivo tradicional. No se considera que el uso exclusivo de la medición de presión venosa central sea suficiente para guiar la resucitación con fluidos y se recomienda el uso de parámetros fisiológicos (pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, etc.) y el uso de medidas dinámicas como elevación pasiva de las piernas, medición de la variación de la presión sistólica, la presión de pulso, etc (12).

Además se señala que aunque la medición de ácido láctico no es una medida directa de la perfusión tisular (el ácido láctico puede elevarse por hipoxia tisular pero también por glicolisis aeróbica acelerada causada por la estimulación beta-adrenérgica, falla hepática, etc. la realidad es que el aumento del ácido láctico se relaciona con un peor resultado clínico. Por lo tanto se recomienda su uso ya que puede servir como una medida más objetiva de la perfusión tisular que el examen físico o la producción urinaria. Pero la recomendación es buscar su normalización, no necesariamente continuar administrando líquidos hasta que se normalice (12).

En cuanto al tipo de terapia de líquidos se recomienda el uso de soluciones cristalinas. Con respecto a uso de albumina solo se sugiere su utilización en aquellos pacientes que requieren una cantidad substancial de líquidos como una recomendación débil con una baja calidad de evidencia (12).

Para confirmar el diagnóstico, a pesar de que ya se haya instaurado el tratamiento, se debe realizar cultivos (en especial cultivos de sangre) tan pronto como sea posible y antes de la administración de antibióticos, siempre y cuando no se constituya en un retraso significativo en la administración de dichos antibióticos (12).

Otro aspecto que las nuevas guías de manejo de la sepsis (4, 12), recomiendan es el uso de la terapia antimicrobiana. En este respecto la recomendación es la de proveer antibióticos endovenosos tan pronto como sea posible después de hacer el diagnóstico de sepsis o shock séptico y que la cobertura sea lo suficientemente amplia para cubrir las posibilidades de microorganismos que potencialmente podrían ser las causantes del proceso infeccioso, y en ello no se diferencia de recomendaciones anteriores aunque la recomendación ahora es de proveer antibióticos en la primera hora después del diagnóstico. Se ha encontrado que la relación entre la infusión temprana de antibióticos y la menor mortalidad es válida sobre todo para los pacientes en shock séptico pero no necesariamente para el paciente con sepsis. La nueva guía terapéutica sugiere el uso empírico de combinación de antibióticos de distintas clases dirigidas a las bacterias que probablemente podrían estar causando el proceso infeccioso en el caso específico de shock séptico. En este respecto, no se refieren al uso de antibióticos para cubrir el espectro de posibilidades (como Piperacilina/ tazobactam para Gram negativos y Vancomicina para Gram positivos) sino más bien el uso de dos tipos de antibióticos para cubrir gérmenes Gram negativos como sería la combinación de Piperacilina / tazobactam con un aminoglucósido o quinolona, aunque no existen muchas evidencias al respecto (4, 12).

También hacen hincapié en la necesidad de utilizar los elementos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos y en este sentido recomiendan el uso de dosis de ataque, sobre todo en cuanto a la piperacilina / tazobactam de 4.5 gr seguido preferiblemente por infusión prolongada o continua y en el caso de la vancomicina donde abogan por la dosis de ataque de 20-35 mg/kg de peso (4, 12).

En cuanto a la duración del tratamiento, se sugiere que sea de 7 a 10 días. En este aspecto existe discordancia porque algunos autores consideran que en algunas infecciones curso más cortos de antibióticos son adecuados (11, 13).

En lo referente al uso de vasopresores, se recomienda utilizar como primera línea la norepinefrina y agregar vasopresina o epinefrina en pacientes que no han alcanzado el objetivo de una presión arterial media adecuada, o el uso de vasopresina para disminuir los

requerimientos de norepinefrina. La última guía sobre el manejo de la sepsis, se argumenta contra el uso de dopamina excepto en casos muy particulares, señalando que no se debe usar dopamina a dosis bajas para protección renal. El uso de dobutamina se reserva para aquellos casos que no han respondido a una resucitación adecuada y al uso de otros vasopresores (4, 12).

Respecto al uso de esteroides, se sugiere el uso de hidrocortisona en dosis de 200 mg /día en pacientes con shock séptico que no han alcanzado estabilidad hemodinámica a pesar de una resucitación hídrica adecuada y el uso de vasopresores (4, 12).

Las transfusiones sanguíneas deben emplearse sólo cuando la hemoglobina es menos de 7 gr/dL exceptuando algunas condiciones como el infarto del miocardio, hipoxemia severa o hemorragia aguda donde un remplazo más temprano podría ser adecuado (4, 12).

En lo referente al control de la glucosa la última guía de manejo de la sepsis, sugiere iniciar insulina si los niveles de glucosa exceden de 180 mg/dl para mantenerla bajo ese nivel (4, 12). Finalmente, las recomendaciones acerca del uso de ventilación mecánica señalan que se debe usar volumen tidal de 6 mL/kg, presiones platau de no más de 30 cm H<sub>2</sub>O en pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, uso de posición prona sobre supina en pacientes con ARDS y radio PaO<sub>2</sub>/Fi<sub>2</sub> <150, y recomendación en contra del uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (4, 12).

### 3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### 3.1. Internacionales

**Autor:** Seymour, C., Gesten, F., Prescott, H., Friedrich, M., Iwashyna, T., Phillips, G., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K., Levy, M.

**Título:** Tiempo para el tratamiento y la mortalidad durante la atención de emergencia para la sepsis.

**Fuente:** N Engl J Med.2017; 376(23): 2235-2244. Estados Unidos.

**Resumen:** El objetivo fue evaluar los datos de pacientes con sepsis y shock séptico. Los pacientes tenían un protocolo de sepsis iniciado dentro de las 6 horas posteriores a su llegada al servicio de urgencias. **Resultados:** Participaron 49,331 pacientes en 149 hospitales, 40,696 (82,5%) completaron el protocolo de 3 horas en 3 horas. La mediana del tiempo hasta la finalización del protocolo de 3 horas fue de 1.30 horas, la mediana del tiempo hasta la administración de antibióticos fue de 0.95 horas, y el tiempo medio hasta la finalización el bolo de fluido fue de 2.56 horas. Entre los pacientes que completaron el protocolo de 3 horas en 12 horas, un tiempo más largo hasta la finalización del protocolo se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria ajustada al riesgo, ya que fue un tiempo más largo para la administración de antibióticos pero no un tiempo más largo hasta la finalización de un bolo de líquidos por vía intravenosa. Se concluye en este estudio que la finalización más rápida de un protocolo de 3 horas de cuidado de la sepsis y la administración rápida de antibióticos, pero no la finalización rápida de un bolo inicial de líquidos intravenosos, se asociaron con una menor mortalidad intrahospitalaria ajustada al riesgo (11).

**Autor:** Goldman, J., Gallaher, A., Jain, R., Stednick, Z., Menon, M., Boeckh, M., Pottinger, P., Schwartz, S., Casper, C.

**Título:** Formulaciones antibióticas compatibles con infusión para la administración rápida para mejorar los resultados en pacientes ambulatorios con cáncer con sepsis severa y shock séptico: el paquete STAT de Sepsis.

**Fuente:** J Natl Compr Canc Netw; 15 (4): 457-464, 2017. Estados Unidos.

**Resumen:** Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de sepsis grave y shock séptico (SS/SSh), y un retraso en la recepción de antibióticos eficaces está fuertemente asociado

con la mortalidad. Los retrasos se deben a la logística del flujo de la clínica y la administración de medicamentos. Resultados: De 162 pacientes consecutivos con cáncer y sospecha de SS / SSh que recibieron el SSP, 71 (44%) fueron diagnosticados con SS / SSh. La mediana de edad fue de 53 años y el 65% fueron hombres; 141 (87%) tenían tumores malignos hematológicos, 77 (48%) eran receptores de trasplantes y 80 (49%) eran neutropénicos. La mediana del tiempo hasta la finalización de los antibióticos fue de 111 minutos. Un total de 71 pacientes (44%) tuvieron bacteriemia y el 17% de 93 aislamientos fueron resistentes a múltiples fármacos. Posiblemente la nefrotoxicidad relacionada ocurrió en 7 pacientes, y la mortalidad a los 30 días ocurrió en 6 de 160 pacientes (4%), incluyendo 3 de 71 (4%) con SS / SSh. El riesgo de desarrollar SSh o la muerte en 30 días aumentó un 18% por cada hora de retraso hasta la finalización de los antibióticos. Los antibióticos combinados administrados rápidamente y la atención de apoyo administrada de forma emergente a pacientes ambulatorios con cáncer con sospecha de SS / SSh fueron bien tolerados y se asociaron con una excelente supervivencia a corto plazo (13).

**Autor:** Chang, T., Tu, Y., Lee, C., Chao, A., Huang, C., Wang, M., Yeh, Y.

**Título:** Efectos de la hemoperfusión de polimixina B sobre la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico: una revisión sistémica, actualización del metanálisis y metaanálisis del subgrupo de gravedad de la enfermedad.

**Fuente:** Crit Care Med; 45 (8): 858-864, 2017. Inglaterra.

**Resumen:** Varios estudios han reportado un beneficio de supervivencia para el tratamiento de hemoperfusión con polimixina B en pacientes con sepsis grave y shock séptico. El objetivo de este dicho estudio fue realizar un metanálisis actualizado para determinar el efecto del tratamiento de hemoperfusión de polimixina B sobre la mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Se incluyeron un total de 17 ensayos. El cociente de riesgo agrupado para la mortalidad global fue de 0,81, lo que favoreció la hemoperfusión de la polimixina B ( $p = 0,007$ ). El metaanálisis del subgrupo de gravedad de la enfermedad reveló una reducción significativa de la mortalidad en los grupos de riesgo intermedio y alto, pero no en el grupo de bajo riesgo. Las pruebas de regresión mostraron una asociación inversa casi lineal entre la tasa de mortalidad inicial y la reducción en el riesgo de mortalidad. Concluyendo que el tratamiento con hemoperfusión con polimixina B puede reducir la mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico en subgrupos específicos de gravedad de la enfermedad (14).

**Autor:** García, L., Grau, S., Frutos, A; Bobillo, F., Cítores, R., Diez, F., Muñoz F., Sánchez, T., Gandía, F., Andaluz, D.

**Título:** Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos.

**Fuente:** Med. intensiva (Madr., Ed. impr.); 41(1): 12-20, ene.-feb. 2017. España.

**Resumen:** El objetivo de dicho estudio fue analizar el impacto de un Código Sepsis intrahospitalario sobre el uso y consumo de antibióticos, la estancia hospitalaria y la mortalidad. Se incluyeron 42 pacientes con sepsis grave/shock séptico en el grupo POST-CS y 50 en el grupo PRE-CS. El consumo total de antibióticos (dosis diarias definidas) fue similar en ambos grupos. En el grupo POST-CS la tasa de desescalamiento fue significativamente mayor (75 vs. 30,8%,  $p < 0,005$ ), mientras que la prescripción de antibióticos de uso restringido fue significativamente menor (74 vs. 52%,  $p = 0,031$ ). Finalmente, el grupo de pacientes POST-CS presentó una mortalidad intrahospitalaria y a 28 días significativamente menor (23 vs. 44% [ $p = 0,035$ ] y 31 vs. 56% [ $p = 0,01$ ]), así como una disminución de la estancia en UCI en el límite de la significación estadística (5 vs. 10,5 días,  $p = 0,05$ ). Se concluye que la implantación de un programa de Código Sepsis intrahospitalario se asoció a una mejor utilización del tratamiento antibiótico, incrementándose significativamente el desescalamiento terapéutico y disminuyendo el uso de antibióticos de uso restringido, así como a una significativa disminución de la mortalidad y una tendencia hacia una menor estancia en UCI (15).

**Autor:** Whiles, B., Deis, A., Simpson, S.

**Título:** El aumento del tiempo para la administración antimicrobiana inicial se asocia con la progresión al shock séptico en pacientes con sepsis severa.

**Fuente:** Crit Care Med; 45 (4): 623-629, 2017. Estados Unidos.

**Resumen:** El objetivo de este estudio fue determinar si el tiempo para iniciar el antimicrobiano se asocia con la progresión de la sepsis severa al shock séptico. Se identificaron 3,929 pacientes con sepsis grave, con una mortalidad global del 12,8%. Novecientos ochenta y cuatro pacientes (25.0%) progresaron a shock séptico. La mediana del tiempo hasta el antimicrobiano fue de 3.77 horas en los que progresaron versus 2.76 horas en los que no lo hicieron ( $p < 0.001$ ). La regresión logística multivariante demostró que el sexo masculino (odds ratio = 1,18), el índice de comorbilidad de Charlson (odds

ratio = 1,18), el número de infecciones (odds ratio = 1,05), y el tiempo hasta el primer antimicrobiano (odds ratio = 1.08) se asociaron con la progresión. Cada hora hasta la administración antimicrobiana inicial se asoció con un aumento del 8,0% en la progresión al shock séptico. Además, el tiempo hasta el antimicrobiano de amplio espectro se asoció con la progresión (odds ratio = 1.06). El tiempo para iniciar el tratamiento antimicrobiano también se asoció con la mortalidad hospitalaria (odds ratio = 1.05,) y concluyen enfatizando que la importancia de la administración temprana de antimicrobianos de amplio espectro en pacientes con sepsis grave ingresados por el servicio de urgencias, ya que el tiempo más largo para la administración antimicrobiana inicial se asocia con una mayor progresión de sepsis severa al shock séptico y una mayor mortalidad (16).

### 3.2. Nacionales

No se han realizado estudios sobre el tema.

### 3.3. Locales

No se han realizado estudios sobre este tema.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo General

Determinar la relación entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa – 2018.

### 4.2. Objetivos Específicos

- Establecer el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano desde el diagnóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado.
- Determinar la tasa de mortalidad global en pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado.
- Establecer la relación entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la tasa de mortalidad global de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado.

## 5. HIPÓTESIS

Existe relación significativa entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la tasa de mortalidad global de los pacientes con sepsis y shock séptico atendidos en el Departamento de Medicina del Hospital Regional Honorio Delgado.

## **II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL**

### **1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN**

#### **1.1. TÉCNICAS**

Se utilizará como técnica la observación documental.

#### **1.2. INSTRUMENTOS**

El instrumento a emplearse será la Ficha de recolección de datos, que fue realizada por la autora, en dicho instrumento se registrará de forma secuencial y ordenada la información obtenida de las historias clínicas y que permitirán la evaluación de las variables.

### **2. CAMPO DE VERIFICACIÓN**

#### **2.1. UBICACIÓN ESPACIAL**

El estudio será realizado en el Hospital Regional Honorio Delgado, que está ubicado en la Avenida Daniel Alcidez Carrión s/n en el Distrito, Provincia y Departamento de Arequipa.

#### **2.2. UBICACIÓN TEMPORAL**

Se trata de un estudio coyuntural que será efectuado durante los meses de diciembre del 2017 al mes de marzo del 2018.

## 2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

### 2.3.1. Universo

El universo está conformado por los pacientes con diagnóstico de Sepsis y Shock séptico que fueron atendidos durante el periodo 2015 – 2017, de los cuales no se dispone de un número aproximado.

### 2.3.2. Muestra

No se trabajará con muestra, sino con todos los pacientes con diagnóstico de Sepsis o Shock séptico atendidos durante el periodo señalado y que cumplan los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 14 años de edad, de ambos sexos que hayan tenido diagnóstico de Sepsis o Shock séptico hospitalizados durante el periodo 2015 – 2017.
- Pacientes cuyas historias clínicas contengan todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 14 años.
- Pacientes que fallecieron antes del inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano.

Las unidades de estudio serán las Historias Clínicas.

### 3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 3.1. ORGANIZACIÓN

Una vez aprobado el proyecto de tesis, se solicitará la autorización respectiva al Director del Hospital Regional Honorio Delgado, mediante el cumplimiento de los requisitos exigidos por la Dirección para efectuar trabajos de investigación. Luego de que nos autoricen a su desarrollo, revisaremos el libro de ingresos del Departamento de Medicina para identificar los pacientes que han presentado el diagnóstico que es materia de la presente investigación y luego se procederá a solicitar al archivo de Historias Clínicas tales documentos ordenados por año, para proceder a la revisión minuciosa de cada una de ellas. La recolección de datos será realizada de forma diaria por la investigadora hasta concluir la revisión de todas las historias en las que se cumplan los criterios de inclusión. Cuando se haya concluido la etapa de recolección de datos, se realizará el análisis estadístico y luego se elaborará el informe final o Tesis.

#### 3.2. RECURSOS

##### **Humanos:**

La investigadora: Srta. Gabriela Revilla Villegas.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad  
Católica de Santa María.

Tutor: Dra. Rosemary Salinas Benavides

##### **Institucionales:**

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Regional Honorio Delgado.

**Materiales:**

Historias clínicas, Fichas de recolección de datos, material de escritorio, computadora, hardware, software estadístico.

**Financieros:**

Autofinanciamiento.

**3.4 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

La ficha de recolección de datos no requiere de validación, porque es para recojo de información, sin embargo, será sometida a Prueba de Expertos a efectos de asegurar que se evalúen todas las variables de interés que permitan un buen estudio del tema.

**3.4 CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS**

Las variables cuantitativas serán analizadas en función de estadística descriptiva, calcularemos promedios, medianas, modas, valores mínimos y máximos, desviación estándar de las variables cuantitativas. Tanto las variables nominales como ordinales serán expresadas en las tablas en frecuencias absolutas y relativas. Para establecer si existe relación entre las variables, los datos se analizarán a través del método de análisis estadístico Chi cuadrado, además se calculará el Odds Ratio (OR), se considerarán significativos el nivel de significación  $<0,05$ . La sistematización de los datos, se realizará en la hoja de cálculo Excel 2010 y el paquete estadístico SPSS.

#### IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

TIEMPO ACTIVIDADES	2017				2018											
	DICIEMBRE				ENERO				FEBRERO				MARZO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del proyecto	X	X	X													
Presentación y aprobación del proyecto			X	X	X	X										
Recolección de Datos					X	X			X							
Elaboración del informe									X	X						
Presentación del informe final													X			

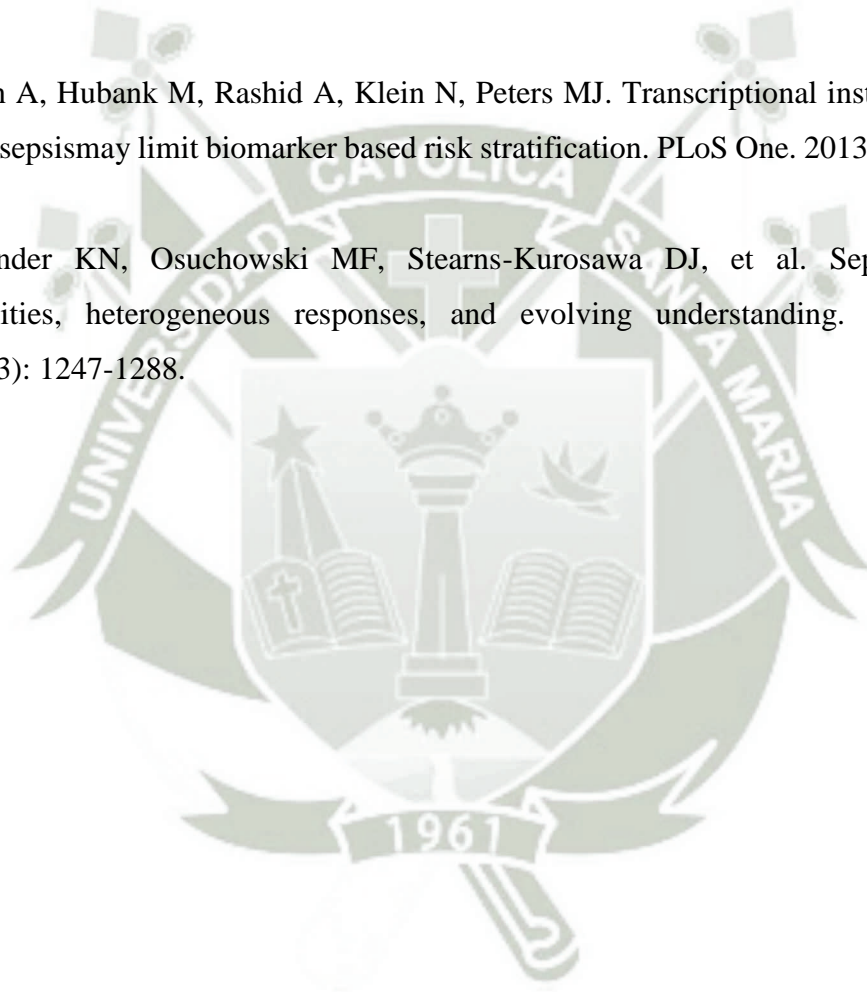
**BIBLIOGRAFÍA**

1. Gaieski DF, Edwards JM, KallanMJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013; 41(5):1167-1174.
2. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):380-386.
3. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N Engl J Med.* 2014; 370(18):1673-1676.
4. Singer M; Deutschman CS; Seymour CW. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
5. Gotts E., Matthay A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016; 353: 585.
6. Angele K., Pratschke S., Hubbard J., Chaudry H. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence.* 2014;5:12-9.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015.
6. Kaukonen K-M, BaileyM, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015; 372(17):1629-1638.
7. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014; 371(24):2309-2319.
8. Mejuto B. Atención farmacoterapéutica al Área Enfermedades Infecciosas paciente con sepsis severa y shock séptico. En: capítulo 128 de Dipiro JT et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8. Estados Unidos, 2015.
9. Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Med* 2013;41:580-637.

10. Fontenla, L., Molini, W., Antonini, M. Guía de Práctica Clínica Manejo Inicial de la Sepsis Severa y Shock Séptico en adultos. Argentina, 2015.
11. Seymour, C., Gesten, F., Prescott, H., Friedrich, M., Iwashyna, T., Phillips, G., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K., Levy, M. Tiempo para el tratamiento y la mortalidad durante la atención de emergencia para la sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): 2235-2244. Estados Unidos.
12. Mervyn Singer y colaboradores. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-810.
13. Goldman, J., Gallaher, A., Jain, R., Stednick, Z., Menon, M., Boeckh, M., Pottinger, P., Schwartz, S., Casper, C. Formulaciones antibióticas compatibles con infusión para la administración rápida para mejorar los resultados en pacientes ambulatorios con cáncer con sepsis severa y shock séptico: el paquete STAT de Sepsis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (4): 457-464. Estados Unidos.
14. Chang, T., Tu, Y., Lee, C., Chao, A., Huang, C., Wang, M., Yeh, Y. Efectos de la hemoperfusión de polimixina B sobre la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico: una revisión sistémica, actualización del metanálisis y metaanálisis del subgrupo de gravedad de la enfermedad. *Crit Care Med;* 45 (8): 858-864, 2017. Inglaterra.
15. García, L., Grau, S., Frutos, A; Bobillo, F., Cítores, R., Diez, F., Muñoz F., Sánchez, T., Gandía, F., Andaluz, D. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Med. intensivaMadr.* 2017; 41(1): 12-20. España.
16. Whiles, B., Deis, A., Simpson, S. El aumento del tiempo para la administración antimicrobiana inicial se asocia con la progresión al shock séptico en pacientes con sepsis severa. *Crit Care Med;* 45 (4): 623-629, 2017. Estados Unidos.
15. Martin, J., Domínguez, A., Vásquez, D. Sepsis. *Med Int Méx* 2014;30:159-175.
16. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334.

17. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock, The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998.
20. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374.
21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032.
22. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713.
23. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1673-1676.
24. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al; ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386.
25. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015.
26. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010; 304(16):1787-1794.

27. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40 (4):463-475.
28. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrinemediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433): 545-548.
29. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999; 27(7):1230-1251.
30. Kwan A, Hubank M, Rashid A, Klein N, Peters MJ. Transcriptional instability during evolving sepsismay limit biomarker based risk stratification. *PLoS One*. 2013; 8(3):e60501.
31. Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3): 1247-1288.



**ANEXO 2**  
**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Número.....

Edad..... Sexo  Masculino  Femenino

Antecedentes patológicos:  Hipertensión arterial  Diabetes mellitus

Cardiopatías  Dislipidemia  Obesidad  Neumopatías  Cáncer

Otros.....

Foco del cuadro séptico:  Respiratorio  Urinario  Abdominal

Piel y tejidos blandos  Focos mixtos  Osteoarticular  Catéter

Foco desconocido  Otros.....

Tiempo de inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano:

Menos de una hora  Más de tres horas  Más de seis horas

Antibióticos administrados y dosis:.....

.....

Duración del tratamiento antibiótico.....días

Cambio del tratamiento antibiótico:  Si  No

Motivo del cambio:  Falta de cobertura  Cambio de espectro

Desescalada antibiótica  Situación clínica del paciente  No justificado

Tiempo transcurrido hasta el primer cambio: .....horas

Desenlace clínico:  Mejoría  Curación clínica  Alta hospitalaria

Alta hospitalaria con reingreso del paciente en los siguientes 30 días

Mortalidad:  Si  No

Tiempo en que se produce la mortalidad: ....días.



NUMERO	EDAD	SEXO	ANTECEDENTES PATALOGICOS	FOCO DEL CUADRO SEPTICO	TIEMPO DE INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EMPIRICO TEMPRANO	ANTIBIOTICOS ADMINISTRADOS Y DOSIS	DURACION DEL TRATAMIENTO	CAMBIO DEL TRATAMIENTO	MOTIVO DEL CAMBIO	TIEMP. TRANSCURRIDO HASTA EL PRIMER CAMBIO	DESENLACE CLINICO	MORTALIDAD	TIEMPO EN QUE SE PRODUCE LA MORTALIDAD
11	98	1	1,2,4	8	4	3	40	1	2	1	0	1	4
65	68	2	1,4	2	2	3	1	2	0	0	0	1	1
94	1	1	2,17	2	2	3	1	2	0	0	0	1	1
16	69	1	1,3	2	3	3	1	2	0	0	0	1	1
24	52	2	1,6	1	2	1,2	1	2	0	0	0	1	1
75	82	1	6	5	2	1,2	1	2	0	0	0	1	1
82	80	2	11	2	3	1,7	1	2	0	0	0	1	1
122	86	2	1,3,7	5	1	1,9	1	2	0	0	0	1	1
83	77	1	6	5	2	10,7	1	2	0	0	0	1	1
12	52	2	13	5	2	2,3	1	2	0	0	0	1	1
25	85	2	1,2,6	1	2	2,3	1	2	0	0	0	1	1
18	52	2	6,14	1	3	2,3	1	2	0	0	0	1	1
81	71	1	1,2	5	2	3,2	1	2	0	0	0	1	1
109	63	1	1,4	1	3	3,2	1	2	0	0	0	1	1
5	61	2	4,6,12	1	2	5,7,8	1	2	0	0	0	1	1
139	72	2	1,3,6	1	2	5,8,7	1	2	0	0	0	1	1
29	64	2	1,4	5	2	7,10	1	2	0	0	0	1	1
79	55	2	0	2	3	3	2	2	0	0	0	1	2
132	74	1	2	2	1	3,2	2	2	0	0	0	1	2
90	87	1	1,8,17	5	2	3,2	2	2	0	0	0	1	2
101	88	2	3	1	2	5,6	2	2	0	0	0	1	2
17	66	2	6,14	1	3	5,7,8	2	2	0	0	0	1	2
116	90	1	1,3	5	2	7,10	2	2	0	0	0	1	2
120	45	1	2,30	2	3	3	3	2	0	0	0	1	3
104	55	2	30	5	2	10	3	2	0	0	0	1	3
33	73	2	19	1	2	2,3	3	2	0	0	0	1	3
46	54	1	1,4,17	2	2	2,3	3	2	0	0	0	1	3
28	73	2	1,17	2	3	2,3	3	2	0	0	0	1	3
6	89	1	4	3	2	2,3,4	3	2	0	0	0	1	3
94	43	2	1,4,33	3	2	2,3,4	3	2	0	0	0	1	3
15	83	2	4	3	3	2,3,4	3	2	0	0	0	1	3
137	69	2	1,42	5	3	3,9	3	2	0	0	0	1	3
135	38	1	0	1	3	7,10,4	3	2	0	0	0	1	3
85	78	1	7,30	2	3	3	4	2	0	0	0	1	4
66	21	1	26,27	1	2	1,2	4	2	0	0	0	1	4
3	84	1	3,10	1	3	2,3	4	2	0	0	0	1	4
142	63	1	20	3	3	3,2,4	4	2	0	0	0	1	4
105	75	2	3,13	5	2	7,10	4	2	0	0	0	1	4
92	98	1	1,13,18	1,6	3	7,10	4	2	0	0	0	1	4
97	76	1	1,5,34	6	3	7,10	4	2	0	0	0	1	4
100	58	2	1,20	1	3	1,2	5	2	0	0	0	1	5
114	85	2	1,3	1	2	3,1,2	5	2	0	0	0	1	5
111	56	2	13	6	2	7,10	5	2	0	0	0	1	5
125	88	1	1,18	2	3	3,10	6	2	2,4	0	0	1	6
50	78	1	4	3	3	3,2,4	6	2	0	0	0	1	6
64	42	2	6,25	1	3	6	8	2	0	0	0	1	8
86	104	2	1,3,16	1	3	3,2	8	2	0	0	0	1	8
78	75	1	0	1	2	11,12,13,14	9	2	0	0	0	1	9
103	59	1	38	5	2	3,9	9	2	0	0	0	1	9
145	58	2	1,20	3	2	3,4	12	2	0	0	0	1	12
49	87	2	1,3,16	4	2	7,9	18	2	0	0	0	1	18
71	61	1	4	1	2	3,9,10,7	1	1	2,4	24	0	1	1
67	77	1	1,24	1	2	3,9,1,2	2	1	1,2,4	24	0	1	2
95	54	2	1,6	5	3	3,10,7	3	1	2,4	24	0	1	3
140	88	2	1,6	1	2	5,8,7	3	1	2,4	24	0	1	3
42	80	2	1,4	1	3	3,1,2	4	1	3	24	0	1	4
80	97	2	1,2,8	1	3	1,2,9,3	5	1	2	24	0	1	5
30	76	1	1,2,3	2	3	3,9	5	1	0	24	0	1	5

147	70	2	44	1	2	2,4,1	6	1	2,4	24	0	1	6
141	59	1	43	5	2	3,2,10	10	1	1,2	24	0	1	10
68	89	2	1	5	2	3,10,7	22	1	2,4	24	0	1	22
73	44	2	1,6	1	2	3,9,7,8	4	1	2	48	0	1	4
8	89	1	1,6	1	3	1,2,3	6	1	3	48	0	1	6
146	92	1	1	5	3	3,1,2	6	1	3	48	0	1	6
131	67	1	2,18,25	2	3	3,6,8	6	1	4	48	0	1	6
138	67	2	1,2	5	3	1,2,7,10	7	1	4	48	0	1	7
35	82	1	1,17	5	3	3,1,2	7	1	3	48	0	1	7
96	65	1	7,17	2	3	3,10	7	1	2,4	48	0	1	7
115	80	1	3	2	3	3,6	7	1	1	48	0	1	7
110	84	2	1,2	4	3	7,2,3	9	1	4	48	0	1	9
40	91	1	4,8,20	1	3	3,1,2	10	1	3	48	0	1	10
87	84	1	1,31,32	1	2	3,2,10	10	1	4	48	0	1	10
150	72	1	4,7	3	2	3,2,4,10	12	1	1,4	48	0	1	12
77	66	1	1,2,6,8,20	1	2	2,4,1	14	1	1	48	0	1	14
134	82	1	1,6	1	3	1,2,5,6	23	1	4	48	0	1	23
148	82	2	2	5	2	1,2,4,3	26	1	2	48	0	1	26
76	94	1	1	1	2	2,4,1	4	1	1	72	0	1	4
74	91	2	1,6	5	2	3,9,6,1	6	1	4	72	0	1	6
51	49	1	1,4,20	5	3	3,1,2,7,10	12	1	3	72	0	1	12
27	95	1	11,16	5	2	1,2,3,4	15	1	3	72	0	1	15
36	88	2	1,2	2	2	3,2,10,7	36	1	1	72	0	1	36
26	88	2	1,3	2	2	3,10	14	1	4	96	0	1	14
52	56	1	1,8	1	2	1,2,7	16	1	4	96	0	1	16
10	66	2	7	3	3	2,3,4	17	1	4	96	0	1	17
69	96	2	6	1	2	3,1,2	20	1	1,4	96	0	1	20
56	27	1	22	3	3	2,3,4,7	33	1	4	96	0	1	33
41	81	1	1,2	5	2	1,2,7,10	36	1	4	96	0	1	40
123	83	1	1,2,6	1	3	1,2,10,7	40	1	0	96	0	1	40
59	67	2	23	5	2	3,2,7,10	5	1	1	120	0	1	7
23	68	1	1,2,15	2	2	3	10	2	0	0	0	2	0
70	88	1	1,2	5	2	7,10	10	1	3	24	0	2	0
62	57	2	1,18	2	3	10	10	2	0	0	2	2	0
14	60	1	4	1	2	1,2,3	23	1	3	1	3	2	0
126	80	2	2	2	2	3	5	2	0	0	3	2	0
19	76	1	1,4	1	2	1,2	5	2	0	0	3	2	0
112	78	1	1,2,18	7	2	7,10	5	2	0	0	3	2	0
106	24	2	0	2	2	3	6	2	0	0	3	2	0
54	92	1	1,17	2	2	3	6	2	0	0	3	2	0
127	76	1	7,18	5	3	7,10	6	2	0	0	3	2	0
133	67	2	1	2	2	3	7	2	0	0	3	2	0
128	70	1	17	2	2	3	7	2	0	0	3	2	0
2	40	1	1,9	3	2	2,3,4	7	2	0	0	3	2	0
88	56	2	4,6	3	3	3,2,4	7	2	0	0	3	2	0
102	73	1	2,37	4	3	4,11	7	2	0	0	3	2	0
32	71	1	1,2,18	2	2	3	8	2	0	0	3	2	0
113	69	1	1,18	7	2	7	8	2	0	0	3	2	0
98	86	2	3,35	1	2	1,2	8	2	0	0	3	2	0
22	93	1	1,2,8	5	2	1,2,4	8	2	0	0	3	2	0
55	83	2	1,8	1	2	3,2	8	2	0	0	3	2	0
44	57	1	1,4,20	3	2	3,2,4	8	2	0	0	3	2	0
89	47	2	1,29	1	3	1,2	9	2	0	0	3	2	0
63	52	1	24	5	2	10,7,9	9	2	0	0	3	2	0
84	42	1	1,28,29	3	2	3,2,4	9	2	0	0	3	2	0
13	79	2	2,4,11	2	2	3	10	2	0	0	3	2	0
117	73	2	18	7	2	7	10	2	0	0	3	2	0
1	76	2	1,8	1	2	1,2	10	2	0	0	3	2	0
143	75	1	1,32	5	2	3,2	10	2	0	0	3	2	0
107	72	2	2	4	2	7,10	10	2	0	0	3	2	0
37	55	2	2,5	4	2	7,9	10	2	0	0	3	2	0
149	58	1	2	1	1	8,11	10	2	0	0	3	2	0

45	62	2	2	1	2	1,2	11	2	0	0	3	2	0
118	86	2	2	4	3	11,4	12	2	0	0	3	2	0
57	52	2	1,2	2	2	3,2	12	2	0	0	3	2	0
20	59	2	2,4,5	5	2	3,7	12	2	0	0	3	2	0
136	75	1	1,2	4	2	7,9	13	2	0	0	3	2	0
99	76	2	1,3,36	2	2	3	14	2	0	0	3	2	0
129	84	1	1,4,40	1	2	1,2	14	2	0	0	3	2	0
43	72	2	13,21	6	2	7,10	14	2	0	0	3	2	0
60	72	1	1,2	1	2	1,2	15	2	0	0	3	2	0
38	64	1	1,5	5	2	2,3,4	15	2	0	0	3	2	0
91	84	1	1,3,11,17	5	3	3,2	15	2	0	0	3	2	0
144	60	2	1,18,30	6	2	7,10	15	2	0	0	3	2	0
31	68	2	1,2	4	2	7,9	15	2	0	0	3	2	0
130	58	1	1,8,41	5	2	7,9	15	2	0	0	3	2	0
124	64	1	1,4,6	5	1	3,2	16	2	0	0	3	2	0
93	42	1	3,28,31	1	2	3,2	16	2	0	0	3	2	0
119	80	2	2,18	5	2	3,2,4	16	2	0	0	3	2	0
121	33	2	39,30	4	2	7,9	16	2	0	0	3	2	0
48	57	2	4	1	2	3,1,2	15	1	3	24	3	2	0
108	56	2	1,2,7,30	2	3	3,10,6	22	1	2,4	24	3	2	0
47	82	2	1,2,18	5	2	3,1,2	10	1	2	48	3	2	0
21	84	1	1,3,4	1	2	1,2,3	12	1	3	48	3	2	0
9	85	2	1,3	1	2	1,2,5,6	18	1	4	72	3	2	0
53	86	2	2,4,5	5	2	1,2,7,10	19	1	4	72	3	2	0
4	63	1	1,11	1	2	1,2,3,5,6	20	1	3,4	72	3	2	0
7	48	2	2	5	2	1,2,3,7	20	1	4	72	3	2	0
34	53	1	4	1	2	1,2,7,10	28	1	4	96	3	2	0
72	28	2	6	1	2	1,2,6,10,7	32	1	2,4	96	3	2	0
61	82	1	1,6	5	2	7,10	14	2	0	0	4	2	0
58	23	2	1	1	3	1,2	14	1	3	48	4	2	0
	17.09	5E-94					8.070650005						

