

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA I



TESIS DOCTORAL

**Un modelo de intervención desde el servicio de microbiología en la
alerta precoz de la sepsis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Eleonora Bunsow

Director

Emilio Bouza Santiago

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA I



TESIS DOCTORAL

**UN MODELO DE INTERVENCIÓN DESDE EL SERVICIO DE
MICROBIOLOGÍA EN LA ALERTA PRECOZ DE LA SEPSIS**

Eleonora Bunsow

Madrid, 2014

El Profesor Dr. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología (Departamento de Medicina) de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "UN MODELO DE INTERVENCIÓN DESDE EL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA EN LA ALERTA PRECOZ DE LA SEPSIS" ha sido llevado a cabo bajo su dirección por Dña. Eleonora Bunsow, Licenciada en Medicina, y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del título de Doctor en Medicina.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.



Prof. Emilio Bouza Santiago

Director de la Tesis

Febrero de 2014

**A mi familia, por la confianza que ha depositado
en mí y su gran apoyo a pesar de la distancia.**

A mi esposo, por su amor incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis no hubiera sido posible sin el apoyo y esfuerzo de muchas personas:

Quisiera destacar el inapreciable apoyo y estímulo que desde el inicio de mi residencia recibí por parte del Dr. Emilio Bouza. Fundamentalmente valoro que siendo un excelente profesional de la medicina se haya convertido en mi tutor que no sólo supo transmitirme todo su saber sino que me brindó su confianza en este trabajo y su capacidad para guiar mis ideas y así poder arribar a los resultados que se presentan en esta tesis. A él debo mi formación como investigadora en medicina.

A la Dra. Patricia Muñoz, por sus importantes consejos durante mi residencia médica y por sus valiosas recomendaciones y enseñanzas sobre la investigación científica en medicina.

A Carlos Sánchez-Carrillo, Marta Rodríguez-Créixems y los técnicos de Hemocultivos, Julia y Rosa por la gran ayuda durante el desarrollo de este estudio.

A Eugenia García Leoni, por guiarme en mi carrera académica y aconsejarme sobre mi carrera profesional.

A Ana Fernández Cruz, por su colaboración en algunos de los datos presentados en este estudio.

A Betsabé Cáliz Hernández y Maricela Valerio por su gran ayuda ofrecida en temas relacionados con Farmacología.

A las Dras. Alia Eworo, Marcela González-Del Vecchio y Paula López Roa por su gran ayuda prestada durante mi ausencia.

A Emilia Cercenado, por sus consejos y por darme siempre palabras de aliento para seguir.

A Rocío Fernández, por su ayuda y excelente predisposición en todo momento.

A toda la enfermería y médicos que han participado en el estudio y han dedicado parte de su tiempo para realizar las entrevistas telefónicas.

Por último quisiera hacer extensivo mi agradecimiento a las personas del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, residentes, adjuntos, técnicos y secretarías por su comprensión, paciencia y sobre todo por su amistad y cariño que hicieron que fueran mi gran familia durante mi estancia en España.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN	15
Resumen en español.....	17
Resumen en Inglés/Summary.....	29
2. INTRODUCCIÓN.....	39
2.1 Introducción.....	41
2.2 Recuerdo histórico de la sepsis	41
2.3 Definiciones y concepto actual de la sepsis	43
2.4 Epidemiología de la sepsis	47
2.5 Etiología de la sepsis.....	63
2.6 Distribución de las bacteriemias por servicios en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón	69
2.7 Origen de la sepsis.....	71
2.8 Lugar de adquisición de la sepsis.....	72
2.9 Fisiopatología de la sepsis.....	73
2.10 Manifestaciones clínicas de la sepsis.....	75
2.11 Diagnóstico de la sepsis	76
2.12 Manejo de la sepsis.....	86
2.13 Mortalidad de la sepsis	93
2.14 Iniciativas para combatir a la sepsis	96
2.15 Conocimiento de sepsis en la población general y los profesionales sanitarios	98
2.16 Papel de los distintos especialistas en la atención de la sepsis.....	100
3. CARENCIAS DE LA LITERATURA	103
4. OBJETIVOS.....	107
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	111

5.1 Diseño del estudio.....	113
5.2 Período de estudio.....	113
5.3 Lugar de estudio.....	113
5.4 Selección de la población a estudio.....	114
5.5 Definición de los grupos a estudio.....	114
5.6 Realización de la encuesta.....	115
5.7 Procesamiento de los hemocultivos.....	123
5.8 Definiciones.....	124
5.9 Análisis estadístico.....	126
5.10 Aspectos éticos y protección de datos.....	127
5.11 Envío de información sobre sepsis.....	128
6. RESULTADOS.....	131
6.1 Pacientes incluidos en el estudio y características generales.....	133
6.2 Entrevista telefónica.....	135
6.3 Evaluación del conocimiento de sepsis en los profesionales sanitarios.....	145
6.4 Medidas diagnóstico-terapéuticas realizadas al momento de la extracción de hemocultivos.....	150
6.5 Necesidad de consejo por parte del entrevistador.....	154
6.6 Impacto diagnóstico, terapéutico y económico de una intervención precoz de sepsis.....	157
7. DISCUSIÓN.....	167
8. CONCLUSIONES.....	181
9. BIBLIOGRAFÍA.....	185
10. ANEXOS.....	213
Anexo 1: Cuestionario protocolizado.....	215
Anexo 2: Carta de agradecimiento.....	235

Anexo 3: Tríptico de sepsis	237
Anexo 4: "Checklist"	241

1. RESUMEN

Resumen en español

1. INTRODUCCIÓN

Introducción y definiciones de la sepsis

La sepsis es uno de los mayores desafíos de la medicina contemporánea, siendo hoy en día un importante problema sanitario debido a su alta incidencia, morbilidad y mortalidad. Se trata de una enfermedad de alta complejidad que afecta a todos los segmentos de la población. A pesar de los grandes esfuerzos realizados estos últimos años para comprender sus aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y de tratamiento, la sepsis sigue siendo una gran desconocida a la hora de diagnosticarla y tratarla precozmente.

Un apropiado manejo puede alterar el curso de la sepsis hacia una evolución favorable o no. Por ello, es fundamental adoptar medidas específicas que permitan concienciar del problema y desarrollar estrategias que mejoren el conocimiento y manejo de esta enfermedad. Frente a estos desafíos, es necesario desarrollar sistemas de alerta precoz de sepsis aplicables en el ámbito hospitalario.

Las definiciones de sepsis más utilizadas en la actualidad fueron desarrolladas por un comité de expertos en 1991 [1]. Definieron el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros: taquicardia, taquipnea, hipertermia o hipotermia, leucocitosis, leucopenia o $> 10\%$ de células en cayado. Cuando el SRIS se produce en un individuo con sospecha clínica de infección o confirmación microbiológica de la misma, se denomina sepsis. Cuando se

asocia con hipotensión o disfunción de órganos se conoce como sepsis grave. El shock séptico es la sepsis asociada a hipotensión con acidosis láctica o hipoperfusión de órganos que no puede ser revertida con la rápida administración de fluidos intravenosos.

Epidemiología de la sepsis

En la actualidad, la sepsis es una de las principales enfermedades en el mundo, su incidencia supera a la del cáncer, el VIH / SIDA, el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular [2-5]. Los expertos del World Sepsis Day estiman que aproximadamente 18 millones de personas contraen un cuadro de sepsis al año en el mundo [<http://www.world-sepsis-day.org/>]. La edad es uno de los factores más importantes de adquisición de sepsis y las incidencias más elevadas se observan entre los niños menores de 1 año [6] y entre las personas mayores de 65 años [7-9]. El sexo y la raza son también factores de riesgo. El porcentaje es mayor en los hombres y se incrementa si el paciente es de raza negra [8-12].

La tasa de mortalidad aumenta según el estadio de sepsis, siendo de un 7% en el SRIS, 16% en la sepsis, 20% con sepsis grave y hasta un 46% en el shock séptico [13]. Estos datos presentan gran variabilidad dependiendo del lugar geográfico y año en el que se realizaron los estudios. En España, los datos disponibles de mortalidad hospitalaria son del 13% en los pacientes con sepsis, del 28% con sepsis grave y del 46% en shock séptico [14]. En Madrid, los datos son similares, con una mortalidad global intrahospitalaria de la sepsis grave de un 33% [15].

La sepsis conlleva una gran carga económica y un alto consumo de recursos sanitarios. En el 2008, en Estados Unidos se gastaron 14.6 mil

millones de dólares en sepsis, produciéndose un incremento en los costes de un 11,9% por año entre 1997 y 2008. [16]. Se calcula que cada paciente séptico consume aproximadamente entre 22.000 a 26.000 dólares por episodio en Estados Unidos [17]. En España el coste anual de los cuidados para la sepsis grave es de alrededor de 500 millones de euros [18]. Según Iñigo y col., en la Comunidad de Madrid se consumen unos 70 millones de euros anuales en la atención de la sepsis grave [15].

Etiología y Origen de la sepsis

La infección bacteriana es la causa más frecuente de sepsis [9, 19, 20]. Sin embargo, la sepsis se presenta en un alto porcentaje de los casos sin aislamiento microbiológico [13, 14, 20].

El origen de la sepsis suele estar claro clínicamente en muchos enfermos pero no en todos. En los casos en los que tenemos un origen documentado microbiológicamente, hablamos de bacteriemia secundaria, mientras que si clínica o microbiológicamente carecemos de él hablamos de bacteriemia primaria. Los focos infecciosos más frecuentes son: respiratorio, abdominal, urinario, piel y tejidos blandos, endovascular y sistema nervioso central. Las bacteriemias pueden clasificarse dependiendo de su lugar de adquisición en bacteriemia de adquisición comunitaria, bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria y bacteriemia de adquisición nosocomial [21-23].

Diagnóstico de la sepsis

Los métodos diagnósticos se utilizan tanto para identificar el tipo y la ubicación de los microorganismos como para definir el alcance y la gravedad de la infección con el objetivo de iniciar un tratamiento adecuado.

Al menos 2 pares de hemocultivos deben ser extraídos antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano. El cultivo del foco es importante para filiar el foco anatómico causante de la infección. Los métodos basados en biología molecular han surgido como herramientas para mejorar la identificación convencional basada en cultivos microbiológicos [24-28]. Los marcadores más utilizados en la actualidad son la Proteína C reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) [29, 30]. El diagnóstico por imagen es una herramienta útil al momento de evaluar al paciente séptico y para la búsqueda de posibles focos de la infección.

Manejo y Tratamiento antimicrobiano de la sepsis

Las etapas de actuación son dos: una temprana, dentro de las primeras 6 horas, conocida como "Early Goal Directed Therapy" (EGDT) [31]; y una tardía, que debe cumplirse dentro de las primeras 24 horas. Dentro de este paquete de medidas se ha excluido la administración de proteína C activada (Xigris), que era una de las medidas sugeridas en las guías del 2008 [32]. La elección inicial del tratamiento antimicrobiano debe ir dirigida dependiendo del foco sospechado, teniendo en cuenta que la cobertura sea eficaz para los microorganismos más comúnmente aislados y en concentraciones óptimas. Al momento de elegir el tratamiento antimicrobiano deben tenerse en cuenta tres aspectos claves: el desarrollo de resistencias, los efectos adversos y los costes.

Papel de los distintos especialistas en el cuidado de la sepsis

Los médicos intensivistas tienen la mayor experiencia en el manejo de la sepsis. Sin embargo, la sepsis no es exclusiva de las Unidades de Cuidados Intensivos. El papel del microbiólogo en la alerta precoz de la sepsis es escaso, limitándose a la identificación de microorganismos y su sensibilidad, hechos ambos que al día de hoy se consideran tardíos para la intervención precoz de la sepsis. A juicio del Servicio de Microbiología, la mera obtención de hemocultivos debe constituir por sí misma una indicación de sospecha de sepsis. A nuestro entender el microbiólogo debe utilizar este marcador y comenzar su actuación sobre pacientes con hemocultivos enviados antes que sobre pacientes con hemocultivos positivos.

2. OBJETIVOS

- 1.** Valorar el conocimiento de sepsis del personal médico y de enfermería que atiende a pacientes cuyos hemocultivos acaban de ser enviados al Servicio de Microbiología.
- 2.** Evaluar si se han llevado a cabo, antes de la llamada telefónica, las medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas a juicio de un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.
- 3.** Valorar la necesidad de consejo diagnóstico y terapéutico de sepsis por parte del personal médico.
- 4.** Medir el impacto diagnóstico de una intervención precoz de sepsis realizada por un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.

5. Medir el impacto terapéutico de una intervención precoz de sepsis realizada por un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: estudio de cohorte prospectiva, mediante entrevista telefónica al personal de enfermería y médico que ha enviado hemocultivos al Servicio de Microbiología. Las encuestas fueron realizadas por un médico especialista en microbiología clínica y enfermedades infecciosas.

Período de recogida de datos: El estudio se realizó entre los meses de agosto y diciembre del año 2012.

Lugar de estudio: el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), en Madrid, España. Atiende aproximadamente a 715.000 habitantes y el número de camas se aproxima a las 1.500.

Sistema de aleatorización: se procedió cada día por la mañana a la randomización electrónica de los hemocultivos a medida que iban llegando al Servicio de Microbiología de HGUGM.

Criterios de inclusión: todos los pacientes mayores de 18 años con hemocultivos recibidos en el Servicio de Microbiología a partir de las 9 horas y hasta las 15 horas del mismo día.

Criterios de exclusión: todos aquellos hemocultivos de pacientes de los cuales haya un resultado positivo significativo previo en los últimos días y no tengan un hemocultivo posterior negativo. Hemocultivos de pacientes que

siguen ingresados en el mismo servicio y ya se ha realizado la entrevista previamente.

Bajo un proceso de randomización clasificamos a los pacientes en dos grupos:

Grupo A (definición de CASOS):

- Grupo de pacientes respecto de los cuales se intentó un contacto telefónico y posterior realización de la entrevista con médico y enfermera responsables. (ANEXO 1)
- Se completaron las variables clínico-epidemiológicas así también como su seguimiento hasta el alta o *exitus*. Se recogieron los datos de la situación clínica alcanzada durante la extracción de hemocultivos.

Grupo B (definición de CONTROLES):

- Grupo de pacientes respecto de los cuales no se intentó un contacto telefónico y posterior realización de la entrevista con médico y enfermera responsables.
- Se recogieron las variables clínico epidemiológicas así también como su seguimiento hasta el alta o *exitus*. No se recogen los datos de la situación clínica alcanzada durante la extracción de hemocultivos.

Realización de la entrevista: se realizó entrevista telefónica al personal de enfermería y médico responsables del paciente seleccionado. Al finalizar

la entrevista se hicieron recomendaciones al médico entrevistado tanto de pruebas de imagen, microbiológicas, test bioquímicos y sobre tratamiento antimicrobiano, según el foco sospechado.

Envío de información sobre sepsis: se envió información sobre sepsis a los facultativos (médicos y enfermeros) a los que se les realizó la entrevista y que deseaban recibir información relacionada sobre sepsis y su diagnóstico precoz (ANEXO 2, 3 y 4).

Comité Ético de Investigación Clínica: el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y, se obtuvo la dispensa de la obtención de un consentimiento informado por escrito de los pacientes incluidos. El estudio también fue aprobado por la Agencia Española del medicamento. Se mantuvo la confidencialidad y el anonimato de los entrevistados y sus pacientes.

Análisis de datos: Los datos de introdujeron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico de IBM SPSS, versión 19.0 (Chicago, Illinois, USA). Los gráficos que se presentan fueron realizados mediante el programa de Excel y el programa estadístico GraphPad Prism versión 6.03 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

4. RESULTADOS

Se incluyeron 300 pacientes en el estudio (150 en el Grupo A y 150 en el Grupo B). Se contactó con 274 (91,3%) profesionales, de los cuales 254 (92,7%) aceptaron realizar la entrevista. Un total de 128 enfermeras y 126 médicos (66 (52,4%) residentes y 60 (47,6%) adjuntos) aceptaron realizar la entrevista.

El 63,7% de los pacientes analizados eran varones, con una mediana de edad de 69 (RIQ 52-79) años y una mediana del índice de Charlson de 5 (RIQ 3-7). La mayoría de los pacientes se encontraban ingresados en Servicios Médicos (68,7%).

Se recogieron los datos de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de cada paciente del Grupo A para clasificarlos según la situación clínica que presentaban en el momento de extracción del hemocultivo: un 60% cumplían criterios de sepsis o alguno de sus estadios de mayor gravedad (sepsis grave o shock séptico). El porcentaje de respuesta correcta de reconocimiento de sepsis según las definiciones estandarizadas fueron: en enfermería, médicos globalmente, médicos adjuntos y médicos residentes de 30,3%, 50%, 68,4%, 50% respectivamente. De los 90 casos que cumplían criterios de sepsis o alguno de sus estadios de mayor gravedad, el 81.1% de los pacientes se encontraban ingresados en Unidades fuera de Cuidados Intensivos.

De las 125 entrevistas, en 45 (36%) se dieron consejos para optimizar la utilización de recursos bioquímicos, microbiológicos y de diagnóstico por imagen. Se dio consejo de manejo y tratamiento del paciente a 48 (57,6%) profesionales. El seguimiento de las recomendaciones de pruebas bioquímicas y microbiológicas ofrecidas a los médicos fue variado. Sin embargo, los consejos que se realizaron sobre manejo y tratamiento antibióticos fueron altamente aceptados y un 78.9% siguió las recomendaciones realizadas.

A las 72 hs. posteriores a la extracción de hemocultivos, encontramos que el uso de ácido láctico fue mayor en el grupo en el que se realizó la entrevista comparado al grupo control (69 frente a 53, $p= 0,03$ respectivamente). Datos similares encontramos con la PCR (85 en grupo de

entrevista (Grupo A) frente a 71 en grupo control (Grupo B), $p=0,05$) y en el uso de la coagulación (103 en el grupo A frente a 88 en el grupo B, $p=0,02$). La utilización de pruebas microbiológicas fue estadísticamente mayor en el Grupo A que en el Grupo B (57,3% vs. 42,7%, respectivamente con una $p=0,04$). Las pruebas más utilizadas fueron el urocultivo ($p=0,009$) y el cultivo de esputo/broncoaspirado ($p=0,01$).

La mediana de días de antibiótico en el Grupo A fue de 6 días (RIQ: 2-12), frente a 9 días (RIQ: 4-16) del Grupo B, con una $p= 0,008$. En segundo lugar, en la mediana de días de las Dosis Diaria Prescriptas (DDPs) mientras que en el Grupo A fue de 6 días (RIQ: 3-17,2), en el Grupo B fue 10 días (RIQ: 5-22), con una $p= 0,016$. En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria tras la extracción de hemocultivos: mientras que para el Grupo A, la estancia hospitalaria menor a 1 semana fue del 58,1%, en el Grupo B fue del 41,9%, con una $p= 0,019$. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad.

La mediana de gasto total en antimicrobiano por paciente fue de 39.8 € (RIQ: 7.67-248.7) en el grupo de intervención y de 78.5 € (RIQ: 13.08-311.9) en el grupo control, $p=0,211$.

5. CONCLUSIONES

Nuestro estudio permitió determinar el impacto de los especialistas en Enfermedades Infecciosas y/o Microbiología Clínica en el diagnóstico precoz de sepsis a través de una entrevista telefónica realizada a médicos y enfermeros/as en el Hospital Gregorio Marañón. No sólo el alto grado de participación nos ha sorprendido sino la predisposición general del personal

sanitario a recibir consejos e información para mejorar el manejo del paciente.

Hemos evidenciado, como era de esperar, que los casos de sepsis no sólo se ven en las Unidades de Cuidados Intensivos. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes del Grupo A (casos) estaba ingresada fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos, lo de que demuestra que las estrategias para el diagnóstico precoz de sepsis deben dirigirse también a otros Servicios dentro del Hospital.

En nuestro estudio hemos observado que el reconocimiento de la entidad sepsis no se identifica como tal. Menos de la mitad de los profesionales reconocía correctamente una posibilidad de sepsis en pacientes a los que se les había solicitado hemocultivos. La mayor proporción de reconocimiento de sepsis se encontró en los especialistas de Cuidados Intensivos.

Por otra parte, hemos comprobado que en el momento de extracción de hemocultivos y ante la sospecha de sepsis no se cumplen, en la mayoría de los casos, las medidas diagnóstico-terapéuticas recomendadas en los protocolos estandarizados. Nuestras recomendaciones generaron que el uso de pruebas bioquímicas y microbiológicas a las 72hs sea mayor en el Grupo A (casos) que en el Grupo B (controles). Los consejos que se realizaron sobre manejo y tratamiento antibióticos fueron altamente aceptados. Además, el efecto de una llamada telefónica influyó significativamente en la implementación de un tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado, disminuyendo el número de DDPs y días totales de tratamiento. Nuestro procedimiento de llamada se asoció a una reducción del gasto que, estimado solamente por la administración de antimicrobianos, supuso un ahorro de 40 euros por paciente.

Los resultados de nuestro estudio han demostrado que el microbiólogo tiene un papel fundamental en la detección y diagnóstico precoz de la sepsis. Hemos podido comprobar que la sepsis es un problema que importa realmente a los sanitarios, tanto médicos como enfermeros. Por lo tanto, se deberían desarrollar estrategias destinadas a la promoción, detección y diagnóstico precoz de la sepsis. En base a este trabajo, consideramos que el uso de la llamada telefónica por parte del Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas en los pacientes de los que Microbiología recibe hemocultivos, puede contribuir muy significativamente a mejorar la alerta y manejo precoz de la sepsis.

Resumen en Inglés/Summary

1. INTRODUCTION

Introduction and definitions of sepsis

Sepsis is one of the major challenges of modern medicine nowadays. It is an important sanitary problem with a high incidence, morbidity and mortality that affects all the population worldwide. Despite the efforts made in the last years to understand the pathophysiology, epidemiology and treatment of sepsis, its diagnosis and treatment at an early stage remain largely unknown.

An appropriate management of sepsis can alter its course toward a favorable evolution. It is essential to adopt specific measures to raise awareness of the problem and develop strategies to improve the knowledge and management of this disease. Thus, it is necessary to develop early warning systems of sepsis in the hospital.

The most widely used set of definitions was developed by a consensus committee of experts in 1992. [1]. They defined a Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) as two or more of the following: tachycardia, tachypnea, hyperthermia or hypothermia, high or low white blood cell count or bandemia. Sepsis is the combination of infection plus SIRS; severe sepsis is sepsis plus organ dysfunction; and septic shock is severe sepsis plus hypotension, defined as a systolic blood pressure less than 90 mm Hg, not responsive to a fluid challenge.

Epidemiology of sepsis

The incidence of sepsis is increasing dramatically and currently it is one of the most common diseases that even exceeds the incidence of cancer, HIV/AIDS, acute myocardial infarction and stroke [2], [3-5]. According to experts from the World Sepsis Day [<http://www.world-sepsis-day.org/>], 18 million people contract sepsis every year around the world. The age is one of the most important risk factor to acquiring sepsis; incidence is higher in children younger than 1 year [6] and people over 65 years [7-9]. Sex and race are also risk factors. The percentage is higher in men and increases if the patient is black [8-12].

Mortality rate for sepsis increases with the stage of sepsis, with 7% in the SIRS, 16% in sepsis, 20% with severe sepsis and up to 46% in septic shock [13]. In Spain, the hospital mortality of sepsis is 13%, 28% with severe sepsis and 46% with septic shock [14]. In Madrid, the data is similar, with an overall hospital mortality of severe sepsis of 33% [15].

Sepsis involves a large financial burden and a high consumption of resources. In 2008, the United States spent 14.6 billion dollars in sepsis and from 1997 to 2008 the inflation-adjusted aggregate costs for treating patients hospitalized for this condition increased on average annually by 11.9% [16]. It is estimated that each septic patient consumes about 22,000-26,000 dollars per episode in the United States [17]. In Spain the annual cost of care for severe sepsis is around 500 million euros [18]. According to Iñigo et al., the Community of Madrid consumes about 70 million per year in the care of severe sepsis [15].

Etiology and origin of sepsis

Bacterial infection is the most common cause of sepsis [9, 19, 20]. However, sepsis can occur without microbiological isolation [13, 14, 20].

In many patients the origin of sepsis is clinically unclear. In cases where we have a microbiologically documented origin, we talk about secondary bacteremia; in the rest of the cases, we talk about primary bacteremia. The most frequent sources of infection are: respiratory, abdominal, urinary tract, skin and soft tissue, endovascular and central nervous system. Bacteremia can be classified depending on its place of acquisition: community-acquired bacteremia, healthcare-associated bacteremia and nosocomial acquired bacteremia [21-23].

Diagnosis of sepsis

The methods of diagnosis are used to identify the type and location of the infection as well as to define the extent and severity of the infection.

Before starting antibiotic treatment, at least 2 sets of blood cultures should be taken. In order to find the source of the infection, it is important to take cultures of the anatomical focus. Molecular biology-based methods have emerged as tools to improve identification [24-28]. The most used markers are the C-reactive protein and procalcitonin (PCT) [29, 30]. Diagnostic imaging techniques are a useful tool to search for possible sources of infection.

Management and Antimicrobial Therapy of sepsis

The two steps in the management are: an early step, within the first six hours, known as "early gold directed therapy" [31], and a late step, which should be fulfilled within 24 hours. Within this package, it is currently excluded the administration of activated protein C (Xigris), as was suggested in the guidelines of 2008 [32]. The suspected focus will determine the initial choice of antimicrobial therapy and should take into account four key aspects: effective coverage for the most commonly isolated organisms in optimal concentrations, development of resistance, adverse effects and costs.

Role of different specialists in the care of sepsis

The physician specialist in Intensive Care is the most experienced in the management of sepsis; however, sepsis is not exclusive of the Intensive Care Units. The role of microbiologist in early warning of sepsis is scarce because it is confined to the microorganism's identifications and their sensitivity which, nonetheless, are considered late in an early intervention of sepsis. According to the Microbiology Department of our Hospital, obtaining blood cultures should constitute itself an indication of suspected sepsis. To our knowledge, the microbiologist must use this marker and start his action in the same moment that blood cultures are sent to the Laboratory and not only intervene in cases with positive blood cultures.

2. OBJECTIVES

1. To assess physicians' and nurses' knowledge of sepsis in patients whose blood cultures have just been sent to the Microbiology Department.
2. To evaluate if the appropriate diagnostic and therapeutic measures are carried out before the telephone call.
3. To assess whether physicians need diagnostic and therapeutic advices of sepsis.
4. To measure the diagnostic impact of an early intervention by a specialist in Microbiology.
5. To measure the therapeutic impact of an early intervention by a specialist in Microbiology.

3. PATIENTS AND METHODS

Study design and population: we performed a prospective study. The survey was performed by telephone interviews using trained staff in Microbiology and Infectious disease. Direct conversation with the physician and nurses in charge of the patients were conducted for this study.

Study period: the study was conducted from August to December 2012.

Study setting: this study was conducted in Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, Spain. Ours is a 1,550-bed referral teaching institution attending a population of approximately 750,000 inhabitants.

Randomly system: we randomly selected blood cultures received every morning at the Microbiology Laboratory of our hospital.

Inclusion criteria: blood culture received in the Microbiology Laboratory between 9 AM to 3 PM. All patients were over 18 years old.

Exclusion criteria: all patients with positive blood culture in the last days without a negative control afterwards.

We randomly classified the patients into 2 different groups:

Group A (CASES definition):

- Group of patients in which we tried a telephone contact followed by the performance of an interview to physician and nurses in charge of the patient. **(Appendix 1)**
- All clinical and epidemiology variables were completed. Patients were followed after discharge or death. In this group, the criteria of sepsis were collected.

Group B (CONTROLS definition):

- Group of patients without performance of questionnaire to physician or nurses.
- All clinical and epidemiology variables were completed. Patients were followed after discharge or death. In this group, the criteria of sepsis were not collected.

Questionnaire: The interviews were conducted to physician and nurses in charge of the patients. At the end of the questionnaire, the trained staff in Microbiology and Infectious Diseases made recommendations on the use of microbiology tests, diagnosis imaging and biochemical tests as well as on the management and antibiotic therapy of sepsis.

Information about sepsis: information about sepsis was sent to the physicians and nurses who agreed the interview and wished to receive information related to sepsis (**Appendix 2, 3 and 4**).

Clinical Research Ethics Committee: our institutional Ethics Review Committee approved this investigation. None informed consented was obtained. The study has also been approved by the National Drug Agency. Confidentiality was strictly maintained.

Statistical Analysis: the statistical analysis was performed using IBM SPSS software, version 19.0 (Chicago, Illinois, USA). The Graphs were performed using Excel and GraphPad Prism version 6.03 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

4. RESULTS

During the study period, we included 300 patients (150 in Group A and 150 in Group B). We had telephone contact with 274 (91.3%) professionals, of which, 254 (92.7%) accepted to respond to the questionnaire (128 nurses and 126 physicians, including 66 (52.4%) residents).

A total of 63.7% patients were male, with median Charlson comorbidity score of 5 (IQR 3-7). Most of the patients were already in Medical Services Units (68.7%).

In Group A the data of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was collected and classified according to clinical deterioration at the very moment when the blood culture was taken. A 60% had criteria of sepsis or worse stage (severe sepsis or septic shock). The percentages of

correct answers according to the standard definitions of sepsis were: 30.3% in nurses, 50% in physicians, 68.4% in attending and 50% in residents. Of 90 cases that had criteria of sepsis or worse stage, 81.1% were admitted in none Intensive Care Units.

Of the 125 interviews, advises were given to optimize the use of biochemical and microbiological resources as well as imaging diagnosis in 45 (36%). Advises were given on the management and treatment of the patient to 48 professionals (57.6%). While the impact of the recommendations regarding diagnosis tests after intervention was mixed, advises on the management and treatment were highly accepted (78.9%).

We found that, after 72 hours of intervention, the use of lactic acid was higher in Group A vs. Group B. (69 vs. 53, $p=0,03$ respectively). Similar data was found with C-reactive protein (85 in Group A vs. 71 in Group B, $p=0,05$) and the use of coagulation (103 Group A vs. 88 Group B, $p=0,02$). The use of microbiological tests was statistically higher in Group A than Group B (57.3% vs. 42.7%, respectively, $p=0,04$). The most used tests were urine culture ($p=0,009$) and sputum/bronchoalveolar lavage ($p=0,01$).

The median of days of antibiotic in Group A was 6 days (RIQ: 2-12) vs. 9 days (RIQ: 4-16) in Group B; $p=0,008$. Secondly, the Number of Prescribed Daily Doses (PDDs) in Group A was 6 days (RIQ: 3-17,2) and 10 days (RIQ: 5-22) in Group B; $p=0,016$. Regarding the length of hospital stay after blood culture extraction: while for Group A was less than a week in 58.1%, in Group B was 41.9%, $p=0,019$. We did not find any significant differences in the mortality rate.

The median cost in antimicrobial therapy was de 39.8 € (RIQ: 7.67-248.7) Group A (cases) vs. 78.5 € (RIQ: 13.08-311.9) in Group B (controls), $p=0,211$.

5. CONCLUSIONS

Our study allowed us to determine the impact of the specialists in Infectious Diseases and Clinical Microbiology in the early diagnosis of sepsis through a telephone interview performed to physicians and nurses from the Hospital Gregorio Marañón. It was surprising the high percentage of participation in our study. Not only that, but also the general willingness of the sanitary personnel to receive advises and information to improve the management of patients.

We have proved, as it was expected, that the cases of sepsis are present not only in the Intensive Care Units (ICU). In our study, the majority of the patients in Group A were in Units outside the ICU. This data shows that the strategies for the early detection of sepsis must also be directed to the rest of Services of the Hospital.

We observed that the identification of sepsis is poor. Less than the half of the health care workers identified correctly a case of sepsis in patients whose blood cultures had just been sent to the Microbiology Department. The best scores of recognition of sepsis were found in intensive care specialists.

On the other hand, we have found that, in most cases and, at the moment of the extraction of blood cultures and upon suspicion of sepsis,

the diagnostic and therapeutic measures recommended in the standardized protocols are not met. Our recommendations generated that the use of biochemical and microbiological tests in the 72hs with the objective of helping to determine the source of infection was higher in Group A (cases) than in Group B (controls). Advises given in relation with the management and the treatment with antibiotic were highly accepted. Also, our recommendations were critical to reduce the Number of Prescribed Daily Doses (PDDs) and days with antimicrobial treatment. Our telephone call was associated with a reduction of cost of 40 Euros per patient.

Our results demonstrated that the microbiologist plays a key role in the detection and early diagnosis of sepsis. We were able to prove, first of all, that sepsis is a problem that really matters to the physicians and nurses. Thus, they are professionals with which it would be potentially possible to work with, not only in education but also in the application of awareness measures with the aim of promoting the detection and early diagnosis of sepsis. On the basis of this study, we consider that the use of the telephone call from the Microbiology Service in patients upon which the Service receives blood cultures might strongly contribute to an early alert together with a better management of sepsis in the hospital.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Introducción

La sepsis es uno de los mayores desafíos de la medicina contemporánea, siendo hoy en día un importante problema sanitario debido a su alta incidencia, morbilidad y mortalidad. Se trata de una enfermedad de alta complejidad que afecta a todos los segmentos de la población. A pesar de los grandes esfuerzos realizados estos últimos años para comprender sus aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos y de tratamiento, la sepsis sigue siendo una gran desconocida a la hora de diagnosticarla y tratarla precozmente.

Un apropiado manejo puede alterar el curso de la sepsis hacia una evolución favorable o no. Por ello, es fundamental adoptar medidas específicas que permitan concienciar del problema y desarrollar estrategias que mejoren el conocimiento y manejo de esta enfermedad.

Frente a estos desafíos, es necesario desarrollar sistemas de alerta precoz de sepsis aplicables en el ámbito hospitalario y a diversos Servicios del hospital.

2.2 Recuerdo histórico de la sepsis

El origen del concepto de sepsis se remonta a la antigüedad. La palabra deriva del griego [σηψις] [33, 34]. El primer uso del término "sepsis" lo encontramos 2700 años atrás en los poemas de Homero, donde sepsis deriva del verbo sepo [σηπω], que significa "me pudro" [33]. Fue Hipócrates (460-370 AC) uno de los primeros en describir el curso clínico del shock

séptico y en examinar las propiedades antisépticas del alcohol, el vino y el vinagre [35].

A principios del siglo XIX comenzaron a adoptarse medidas de prevención y profilaxis para combatir la sepsis. Incluso antes de que se supiera su causa, Ignaz Semmelweiss (1818-1865) introdujo medidas antisépticas como el lavado de manos con una solución de cal clorada antes de entrar en contacto con pacientes puérperas, reduciendo la mortalidad de la fiebre puerperal [36]. Posteriormente, Louis Pasteur (1822-1895) y Robert Koch (1843-1910) contribuyeron notablemente al conocimiento de la teoría del "germen", porque examinaron las propiedades antisépticas de distintas sustancias [35, 37]. Sin embargo, el aporte fundamental en el comienzo del control de la infección fue el de Josep Lister (1827-1912) por su trabajo pionero en cirugía antiséptica [34]. A pesar de estos avances, el gran cambio en el manejo de la sepsis se produjo en el siglo XX, al que podríamos nombrar como el siglo de la quimioterapia antimicrobiana. A través de la búsqueda de los quimioterápicos antibacterianos derivados del arsénico por Paul Ehrlich (1845-1915) y de los colorantes por Gerhard Domagk (1895-1964) se desarrolló la síntesis del neosalvarsán y de las sulfamidas. Luego, Alexander Fleming (1881-1955), con la contribución de Ernest Boris Chain (1906-1979) y Howard Walter Florey (1898-1968), introdujeron el primer gran antibiótico, la penicilina, al final de la Segunda Guerra Mundial. Desde entonces se produce tanto la expansión de beta lactámicos como la síntesis de nuevas y distintas familias de antibióticos con nuevas y diferentes dianas que culminan en la producción de aminoglucósidos, tetraciclinas, quinolonas, oxazolidinonas y muchas otras sustancias.

Uno de los efectos claros de la introducción de estos antibióticos es la disminución de la tasa de mortalidad de la sepsis. Sin embargo, el incremento en la incidencia de sepsis en los últimos años, debido en parte al aumento de pacientes ancianos e inmunodeprimidos, ha provocado que el número total de fallecidos por sepsis aumente [9, 38]. Su alta incidencia, mortalidad y secuelas confirman que la investigación sobre nuevas estrategias para la prevención y detección temprana debería ser una prioridad para las políticas sanitarias de cualquier país.

2.3 Definiciones y concepto actual de la sepsis

La primera definición de sepsis fue realizada en 1914 por Hugo Schottmüller (1867-1936) de la siguiente manera: "*sepsis es un estado causado por la invasión del microorganismo desde una fuente infectada localizada hacia la sangre, que conduce a los signos de enfermedad sistémica en órganos remotos*" [39]. De acuerdo con esta definición, la bacteriemia es una condición indispensable para tener sepsis, dando origen al término septicemia. Este concepto fue utilizado durante años, poniendo mayor énfasis en la bacteriemia como condición *sine qua non* para hablar de sepsis y minimizando el papel de la respuesta del huésped en la fisiopatología [40]. Fue William Osler (1849-1919) quien introdujo la idea de que era la respuesta inflamatoria del cuerpo frente a la infección, más que la infección en sí misma, la que producía la muerte [19]. Sin embargo, esta noción, no se introdujo inmediatamente.

La ausencia de una definición estandarizada condujo a que los estudios realizados hasta los años 90' reflejaran datos epidemiológicos muy dispares [41]. Fue en 1991 cuando se introdujo el nuevo concepto de

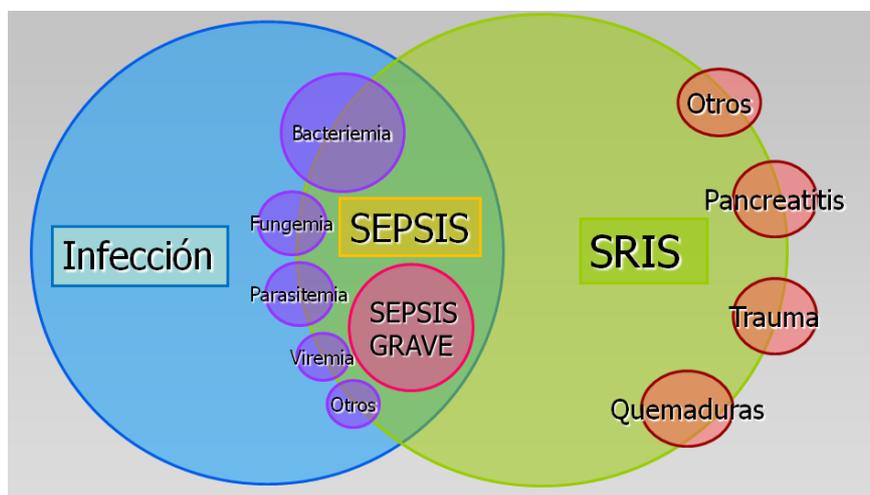
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), otorgando un lugar esencial a la respuesta del huésped en la sepsis y dejando en desuso el concepto de septicemia [1]. A pesar de esto, parte de la literatura sigue utilizando aún el término septicemia como sinónimo de sepsis [42, 43]

En 1991 se celebró una conferencia de consenso patrocinada por The American College of Chest Physicians (ACCP) y The Society of Critical Care Medicine (SCCM) en la que se propusieron las definiciones estandarizadas de los distintos estadios de la sepsis, que son las utilizadas en la actualidad [1]. Dentro de las definiciones propuestas en esta conferencia, se incluyó el concepto novedoso de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), que se caracteriza por una respuesta inflamatoria generalizada ante diferentes estímulos. Cuando el SRIS se produce en un individuo con sospecha clínica de infección o confirmación microbiológica de la misma, se denomina sepsis. Cuando se asocia con hipotensión o disfunción de órganos se conoce como sepsis grave. El shock séptico es la sepsis asociada a hipotensión con acidosis láctica o hipoperfusión de órganos que no puede ser revertida con la rápida administración de fluidos intravenosos. El uso del término septicemia ha sido descartado en el consenso de 1991 por dar lugar a confusión y dificultad en la interpretación de los datos. En la Figura 1, adaptada de Bone y col., se muestra la interrelación que existe entre SRIS, sepsis e infección [1].

La comunidad científica ha debatido los criterios de SRIS argumentando que tenían poca especificidad y eran muy sensibles para ser utilizados en el diagnóstico de sepsis. [13, 44, 45]. Por esta razón en 2001, es decir, una década después de las primeras definiciones, se vuelve a reunir The American College of Chest Physicians (ACCP) y The Society of Critical Care Medicine (SCCM) junto con The European Society of Intensive

Care Medicine y The Surgical Infection Society para reevaluar estas definiciones [46]. En este consenso, se amplían los criterios para el diagnóstico de sepsis y se incorpora un nuevo concepto conocido como PIRO (Predisposing factors, Infection, Response, Organ dysfunction), que propone un sistema para estratificar la sepsis basándose en los factores predisponentes de cada individuo, el tipo de infección, la respuesta del organismo y la disfunción orgánica. Estos criterios fueron detallados posteriormente en una mesa de expertos celebrada en 2003 [47-50]. El concepto de PIRO es un análogo a la estratificación del cáncer u otras condiciones médicas, y tiene como objetivo agrupar a los pacientes con sepsis en diferentes grupos. Sin embargo, son necesarios más estudios para su futura aplicación [51].

Figura 1: Interrelación que existe entre SRIS, sepsis e infección.



Fuente: adaptado de Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 Jun; 20(6):864-74 [1].

Actualmente, los términos más utilizados son los del consenso de 1991, tanto por su practicidad como por su sencillez y porque permiten

incluir pacientes en distintos estudios de forma homogénea y comparable con otros. En la Tabla 1 se resumen las definiciones acordadas en ambos consensos. En la Tabla 2, los criterios de ampliación de sepsis según la Conferencia de consenso 2001.

Tabla 1. Definiciones estandarizadas en el consenso del año 1991 [1] y 2001[46].

Término	Definiciones
Infección	Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria en respuesta a la presencia de un microorganismo en un sitio estéril.
Bacteriemia	Presencia de bacteria cultivable en sangre.
SRIS (def. 1991)	Presencia de dos o más de los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Temperatura > 38°C o < 36°C 2. Taquicardia (FC > 90 lpm) 3. Taquipnea (FR > 20 rpm, o PaCO₂ < 32 mmHg) 4. Recuento leucocitario > 12.000 o < 4.000/mm³, o más del 10% de cayados
Sepsis	SRIS debido a una infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.
Sepsis grave	Sepsis asociado a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración del nivel de conciencia) o hipotensión.
Shock séptico	Sepsis con hipotensión (TAS < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg o reducción de > 40 mmHg con respecto a la tensión basal) que persiste a pesar de la administración adecuada de fluidos, acompañado de alteraciones de la perfusión tisular.
Falla multiorgánica	Disfunción de órganos en paciente crítico con homeostasis que no puede ser controlada sin intervención.
PIRO	P: Factores Predisponentes (comorbilidades y factores genéticos), I: Infección (foco, microorganismo y extensión), R: Respuesta del huésped (mediadores y marcadores biológicos), O: Disfunción de órganos.

Tabla 2. Criterios ampliados para el diagnóstico de sepsis [46]

Criterios de Sepsis
Parámetros Generales: Fiebre (temperatura corporal > 38.3°C), Hipotermia (<36°C), taquicardia: >90 lpm, taquipnea > 30 rpm, alteración del estado mental, aparición de edemas o balance hídrico positivo (> 20 ml/Kg en 24 hs), hiperglucemia (> 110 mg/dl en ausencia de diabetes)
Parámetros inflamatorios: Recuento leucocitario > 12.000 o < 4.000/mm ³ , o más del 10% de cayados, elevación PCR, elevación procalcitonina.
Parámetro hemodinámicos: Hipotensión arterial, desaturación venosa mixta de oxígeno, índice cardíaco aumentado, parámetros de disfunción de órganos, hipoxemia arterial, oliguria aguda, aumento de creatinina sérica, prolongación de tiempos de coagulación, trombopenia, íleo, hiperbilirrubinemia.
Parámetros de perfusión tisular: Hiperlactacidemia, relleno capilar lento, livideces.

2.4 Epidemiología de la sepsis

a. Incidencia y prevalencia

En la actualidad, la sepsis es una de las principales enfermedades en el mundo, su incidencia supera a la del cáncer, el VIH / SIDA, el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular [2-5]. Los expertos del World Sepsis Day estiman que aproximadamente 18 millones de personas contraen un cuadro de sepsis al año en el mundo [<http://www.world-sepsis-day.org/>]. En la Figura 2 se muestra el gráfico recogido de la página web del World Sepsis Day donde podemos observar la diferencia que existe en la incidencia entre las diferentes enfermedades mencionadas anteriormente.

Figura 2. Diferencia de incidencia que existe entre sepsis, cáncer, el VIH / SIDA, el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.



Fuente: Adaptado de la página web de The world sepsis day [<http://www.world-sepsis-day.org/>]

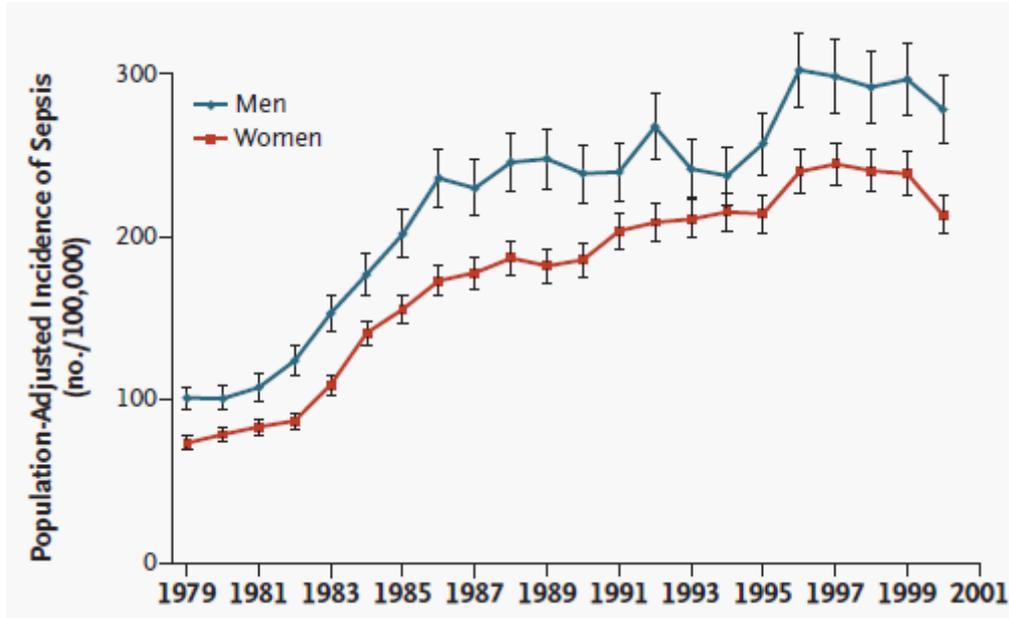
Las cifras de incidencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico varían según la situación geográfica, edad, comorbilidades y otros factores específicos del paciente [8, 19]. Los datos epidemiológicos de la literatura hacen la interpretación poco precisa por haber sido obtenidos en momentos distintos y a veces con diferentes sesgos de selección. Con frecuencia los estudios reflejan la realidad en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), olvidando la presencia de sepsis en otras localizaciones de los hospitales o descansan en los datos microbiológicos que reflejan sólo una parte de la realidad.

En 1990, el Centro de Control de enfermedades de Estados Unidos (CDC), realizó uno de los primeros estudios epidemiológicos de "septicemia" en el que encontró que su incidencia en los Estados Unidos (EE.UU) durante el período 1979-1987 había aumentado de 73,6 casos a 159,9 casos cada 100.000 habitantes al año [52]. Es pertinente aclarar que esta cifra está infravalorada porque el estudio no incluía los casos de sepsis sin aislamiento microbiológico ni su diseño representaba a la población general. Los principales estudios que muestran la epidemiología de la sepsis en Estados Unidos son dos [9, 17]. Angus y col., [17] encontraron que en el año 1995 la incidencia de sepsis grave era de 300 casos/100.000 habitantes, de los

cuales casi un 70% recibió atención en una Unidad de Cuidados Críticos. Con estos resultados, estimaron la existencia anual de nuevos casos de sepsis grave en 751.000 con un incremento anual del 1,5%. El otro estudio fue el realizado por Martin y col., [9] quienes analizaron los datos de sepsis entre 1979 y el año 2000. En 1979 ocurrieron aproximadamente 164.000 casos de sepsis en EE.UU (82,7 casos/100.000 habitantes), y en el año 2000 cerca de 660.000 casos al año (240,4 casos/100.000 habitantes) (ver Figura 3). Durante estos 22 años la incidencia de sepsis se incrementó en 8.7 episodios/100.000 habitantes/año. Los últimos datos de incidencia en Estados Unidos podemos encontrarlos en el informe N° 62 del National Hospital Discharge Survey (NCSH) de Junio del 2011 [16]; aquí se observa que las hospitalizaciones que tiene como diagnóstico principal o secundario a la sepsis aumentaron de 621.000 casos en el año 2000 (221 casos por 100.000 habitantes) a 1.141.000 casos en el 2008 (377 casos por 100.000 habitantes) (ver Figura 4).

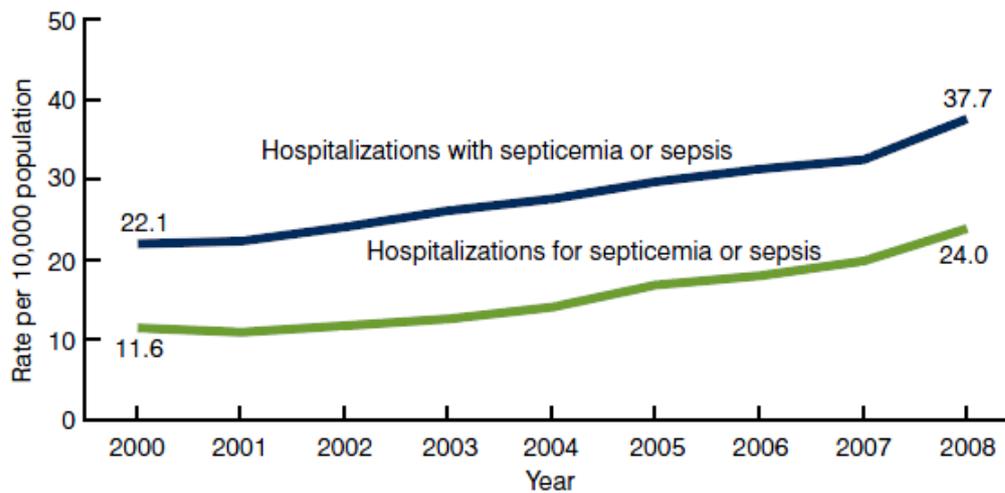
En el continente europeo, el estudio SOAP del año 2002 reclutó datos epidemiológicos en 198 UCIs de 24 países con el objetivo de identificar la frecuencia de sepsis. El estudio reflejó una gran diferencia entre los datos de los países analizados. Para dar un ejemplo, mientras que en Suiza, la tasa de sepsis y sepsis grave de los pacientes ingresados en UCI durante el período de estudio fue de 18% y 10% respectivamente, en Portugal las tasas son alarmantemente altas alcanzando un 73% en sepsis y un 64% en sepsis grave [20].

Figura 3. Incidencia de sepsis de acuerdo al sexo durante el período de 1979-2001 en Estados Unidos



Fuente: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. Martin GS et al. N Engl J Med. 2003. [9].

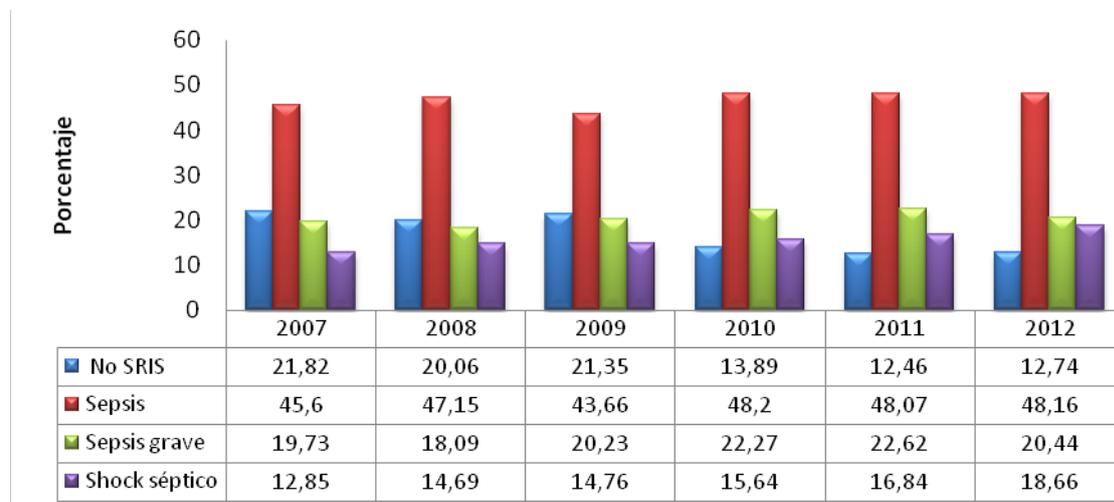
Figura 4. Evolución de las hospitalizaciones por sepsis en Estados Unidos durante los años 2000-2008



Fuente: CDC/NCHS, National Hospital Discharge Survey. Informe N° 62, Junio 2011 [16].

En España, los estudios ENVIN (programa anual de vigilancia para el registro de las infecciones nosocomiales de los pacientes ingresados en UCI) permiten conocer los datos de sepsis en las UCIs. Estos informes se realizan desde hace 19 años y la tasa de participación se incrementa cada año y pueden consultarse en el siguiente enlace: [<http://hws.vhebron.net/envin-helics/>]. El año 2012 ha sido uno de los más exitosos, llegando a 173 unidades con casi 20.000 pacientes incluidos. Los datos de los últimos 6 años (2007-2012) de la respuesta inflamatoria de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos en España se resumen en el Gráfico 1.

Gráfico 1. Estudio ENVIN, evolución de Respuesta inflamatoria durante los períodos del 2007-2012



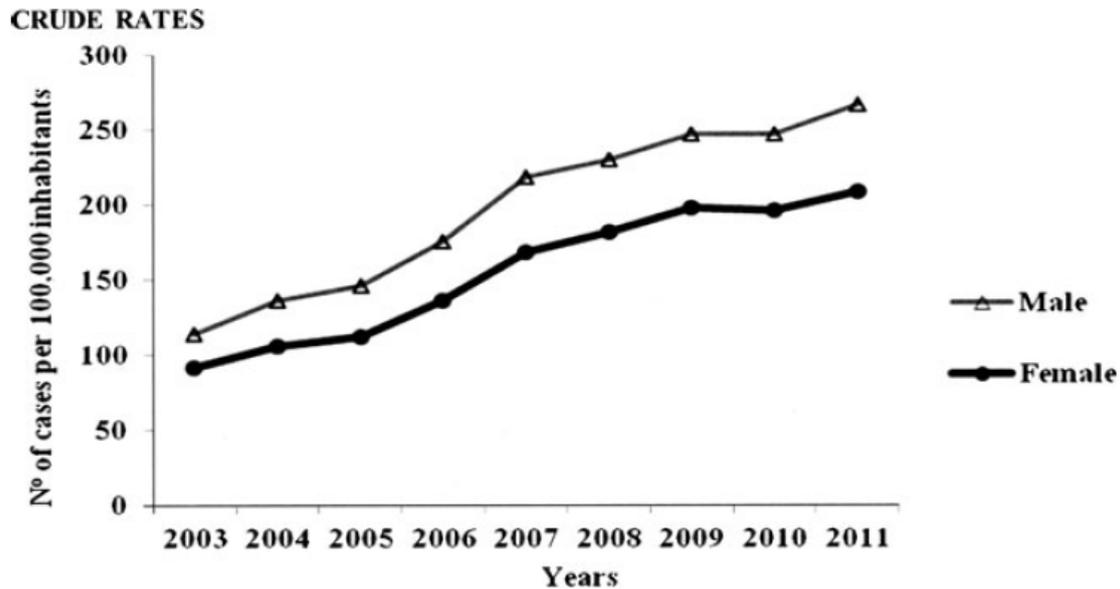
Blanco y col., [53] han publicado datos epidemiológicos de sepsis grave a través de la realización de un estudio multicéntrico que incluyó 13 UCIs de hospitales de Asturias y Castilla y León durante un período de 6

meses. Los resultados arrojaron una incidencia de sepsis grave de 25 casos/100.000 habitantes al año.

Esteban y col., [14] recogieron los datos de casos de sepsis en 3 hospitales de Madrid (que incluyó el Hospital Universitario de Getafe, Fundación Hospital de Alcorcón y el Hospital de Móstoles) durante un período arbitrario de 4 meses; encontraron que la incidencia de sepsis en esta población es de 367 casos/100.000 habitantes; de 104 casos/100.000 habitantes en sepsis grave y de 31 casos/100.000 habitantes por año en el caso de shock séptico. La incidencia en UCI de sepsis, sepsis grave y shock séptico en estos 3 hospitales de Madrid fue de 44, 33 y 23 casos/100.000 habitantes respectivamente. Como nota distintiva, este estudio incluye tanto a pacientes ingresados en UCI como en otras áreas del hospital, y evidenció que un significativo porcentaje de pacientes con sepsis grave era manejado fuera de la UCI. Otros datos de sepsis grave en la comunidad de Madrid estiman una incidencia 141 episodios cada 100.000 habitantes, mayor a la publicada por Esteban y col., [15].

Un estudio reciente describe todas las admisiones con sepsis a hospitales (públicos y privados) en la región de Madrid durante el período 2003-2011 [54]. Encontraron que la incidencia de hospitalizaciones por sepsis se incrementó de 114,4 cada 100.000 habitantes en 2003 a 262,2 en 2011 en hombres y de 91,2 en 2003 a 209,1 en 2011 en mujeres (ver Figura 5).

Figura 5. Incidencia de hospitalización por sepsis en la Región de Madrid durante el período 2003-2011



Fuente: Trends in hospitalizations of patients with sepsis and factors associated with inpatient mortality in the Region of Madrid, 2003-2011. Ayala-Ramírez y col. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013 Sep 27 [54].

En el Hospital General Universitario Marañón Gregorio (HGUGM), un estudio realizado en el Servicio de Urgencias en el año 2004 dio como resultado una incidencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico de 49 casos/100.000 habitantes al año [55]. Estos resultados deben analizarse con cierto cuidado ya que además de no realizarse en el resto de las áreas del hospital, en el diseño del estudio se excluyen a los pacientes que tienen una estancia menor a 6 horas en Urgencias. Si realizamos una estimación aproximada teniendo en cuenta la población que atiende nuestro hospital (500.000 habitantes) y aceptando que la sepsis documentada es un 30 % de los episodios de sepsis (4.500-5.000 episodios al año), la incidencia de sepsis sería de aproximadamente 100 episodios/100.000 habitantes al año. Los casos documentados de los episodios de bacteriemia desde el Servicio

de Microbiología del HGUGM muestran un aumento entre los años 1985 y 2006, que van desde los 16 episodios hasta 31 episodios por cada 1.000 ingresos respectivamente [56].

Los datos de América Latina son escasos y muy heterogéneos, tanto en el diseño, población y tamaño de la muestra así como por la definición de sepsis utilizada para la recogida de datos [65].

Para tener una idea de los datos de incidencia de sepsis en el mundo, la Tabla 3 resume los estudios más relevantes [9, 14, 15, 17, 53, 57-64].

b. Factores de riesgo

La edad es uno de los factores más importantes de adquisición de sepsis y las incidencias más elevadas se observan entre los niños menores de 1 año [6] y entre las personas mayores de 65 años [7-9, 66]. El sexo, la etnia y la raza son también factores de riesgo. El porcentaje es mayor en los hombres y se incrementa si el paciente es de raza negra [8-12, 67]. Los pacientes con antecedentes de cáncer tienen un mayor riesgo de contraer y morir posteriormente por sepsis, en comparación con la población general [68, 69]. Las personas con una historia previa de abuso crónico del alcohol tienen una mayor incidencia de padecer sepsis de origen pulmonar a causa de las neumonías por broncoaspiración [8].

En un estudio realizado por Wang y col. [70] para determinar la asociación de las comorbilidades con la sepsis publicaron que los episodios de sepsis estaban asociados con: la enfermedad pulmonar, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal crónica, el infarto de miocardio, diabetes, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda,

enfermedad de la arteria coronaria, la hipertensión, la fibrilación auricular y la dislipemia. El riesgo de adquisición de sepsis aumenta de forma paralela con el número de comorbilidades.

c. Mortalidad

Cada año, la sepsis causa más muertes que el cáncer de próstata, cáncer de mama y el VIH / SIDA juntos [71]. Los avances en el manejo de la sepsis han conducido a una reducción del riesgo de morir por esta causa; sin embargo, el aumento en la incidencia de esta enfermedad tiene como consecuencia que el número total de fallecidos aumente [9].

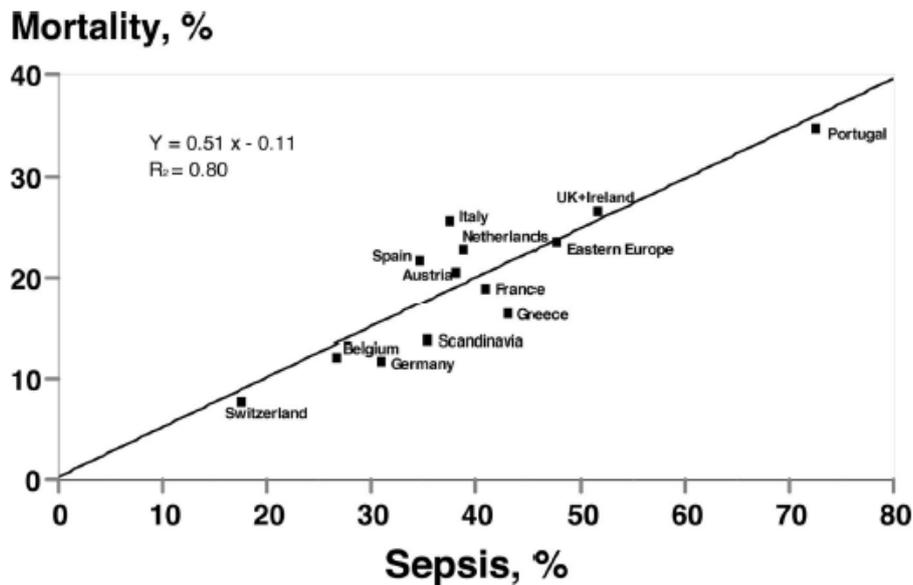
La tasa de mortalidad aumenta según el estadio de sepsis, siendo de un 7% en el SIRS, 16% en la sepsis, 20% con sepsis grave y hasta un 46% en el shock séptico [13]. También aumenta en relación con el número de órganos disfuncionantes [9, 17, 58].

Los datos de The National Center for Health Statistics multiple-cause-of-death (MCOB) mostraron una mortalidad de 50,14 casos por 100.000 habitantes en 1999 y 52,28 casos por 100.000 habitantes en 2005 en Estados Unidos, con un incremento anual de 0,67% [72]. Otros datos publicados recientemente en Estados Unidos muestran que el número de pacientes que falleció en los hospitales con diagnóstico principal de sepsis se incrementó de 45.000 casos en el año 2000 a 132.000 en el año 2010 [71].

En Europa, el estudio SOAP [20] mencionado previamente, mostró una mortalidad global de la sepsis en las UCIs participantes del 18,5%, con una mortalidad hospitalaria del 24,1%. La cifra más alta de mortalidad en las UCIs se detectó en Portugal (35%), mientras que la cifra más baja se dio en

Suiza (8%). La relación entre la mortalidad en las UCIs y la frecuencia de sepsis en 13 países de Europa se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Relación entre la mortalidad en las UCIs y la frecuencia de sepsis en varios de países de Europa



Fuente: Vincent et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2 [20].

En España, los datos disponibles de mortalidad hospitalaria son del 13% en los pacientes con sepsis, del 28% con sepsis grave y del 46% en shock séptico [14]. En Madrid, los datos son similares, con una mortalidad global intrahospitalaria de la sepsis grave de un 33% [15].

En la tabla 3 se detallan los datos de incidencia y mortalidad de la sepsis en diferentes países. Como se puede observar, existe una gran disparidad entre las cifras publicadas. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los estudios realizados hasta ahora han incluido sólo pacientes ingresados en UCI, centrándose en la sepsis grave y shock séptico.

Tabla 3. Datos de incidencia y mortalidad de la sepsis en diferentes países.

Autores	Periodo estudio (año)	Tipo Estudio	Lugar	Estadio sepsis	Incidencia (100.000/hab.) o Número de casos (N°)	Mortalidad % o (100.000/hab.)
Angus y col. [17]	1995	Cohorte observacional, multicéntrico (7 hospitales)	Estados Unidos	Sepsis Grave	300/100.000/hab. N° : 751.000 casos	28,6% hospitalaria 34,1% UCI
J. Iñigo y col. [15]	2001	Estudio descriptivo (Hospitalario)	Madrid, España	Sepsis Grave	141/100.000/hab. N°: 6.968 casos	33%
Martin y col. [9]	1979-2000	Análisis datos de NHDS ¹	Estados Unidos	Sepsis	En 1979: 82,7/100.000/hab. N° 164.072 casos En 2000: 240,4/100.000/hab. N° 659.935 casos	27,8% en 1979 (21.9 casos por 100.000 hab.) 17,9% en 2000 (43.9 casos por 100.000 hab.)
Brun-Buisson y col. [57]	2001	Prospectivo, multicéntrico (206 UCIs) EPISEPSIS	Francia	Sepsis Grave y Shock Séptico	95/100.000/hab. N° 56.540 casos	35% (30 días) 43,6% (a los 2 meses)
Padkin y col. [58]	1995-2000	Cohorte observacional multicéntrico (91 UCIs, primeras 24 hs)	Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte	Sepsis Grave	51/100.000/hab.	47%
Harrison y col. [59]	1995-2005	Base de datos ICNRAC ² (172 UCIs)	Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte	Sepsis Grave	En 1996: 46/100.000/hab. N° 18.500 casos En 2003: 66/100.000/hab. N° 31.000 casos	34,3% en 1996 (23/100.000 hab.) 30,8% en 2004 (33/100.00 hab.)
Finfer y col. [60]	1999	Prospectivo Multicéntrico (23 UCIs)	Australia y Nueva Zelanda	Sepsis Grave	77/100.000/hab.	32.4%
Flaatten [61]	1999	Base de datos NPR ³ (hospitalario)	Noruega	Sepsis, sepsis grave y shock séptico	149/100.000/hab. N°: 6.665 casos en total	7,1% sepsis 27% sepsis grave 29,3% shock séptico

Esteban y col. [14]	2003	Prospectivo multicéntrico (3 hospitales)	Madrid, España	Sepsis, sepsis grave y shock séptico	367 hosp. vs. 44 UCI (sepsis) 104 hosp. vs. 33 UCI (sepsis grave) 31 hosp. vs 23 UCI (shock séptico)	12,8% vs 30% sepsis 20,7% vs 33% sepsis grave 45,7% vs 43% shock séptico
Blanco y col. [53]	2003	Prospectivo multicéntrico (14 UCIs)	Castilla y León y Asturias, España	Sepsis Grave	25/100.000/hab	54% hospitalaria 48,2% UCI
Silva y col. [62]	2001- 2002	Cohorte Observacional (5 UCIs)	Brasil	SRIS, Sepsis, sepsis grave y shock séptico	—	24,3% SRIS 34,7% Sepsis 47,3% Sepsis grave 52,2% Shock séptico
Engel y col. [63]	2003	Prospectivo observacional multicéntrico (454 UCIs)	Alemania	Sepsis, Sepsis grave y shock séptico	76-110	48,4% UCIs (Sepsis grave) 55,2% Hospitalario (Sepsis grave)
Dombrovskiy y col. [64]	1993- 2003	Base de datos NIS ⁴	Estados Unidos	Sepsis grave	En 1993: 66,8/100000/hab. Nº:168.239 casos En 2003: 132//100000 hab. Nº:391.544 casos	En 1993: 45,8% (30,3/100000/hab.) En 2003: 37,8% (49,7/100000/hab.)
Lagu y col. [73]	2003- 2007	Base de datos NIS ⁴	Estados Unidos	Sepsis grave	En 2003: 200/100.000/hab. Nº: 415.280 casos En 2007: 300/100.000/hab. Nº: 711.736 casos	En 2003: 51%, (75/100.000/hab.) En 2007: 45%, (87/100.000/hab.)
Ayala-Ramirez y col. [54]	2003- 2001	Estudio descriptivo (Hospitalario)	Madrid, España	Sepsis	En 2003:114,4 (hombres), 91,2 (mujeres) En 2011: 262,2(hombres), 209,2 (mujeres)	Durante 2003-2011: 23,2%

NHDS¹, National Centre for Health Statistics

ICNRAC², Intensive Care National Audit & Research Centre

NPR³, Norwegian Patient Registry

NIS⁴, Nationwide Inpatient Sample

d. Costes

La sepsis conlleva una gran carga económica y un alto consumo de recursos sanitarios. El mayor impacto lo sufren las Unidades de Cuidados Intensivos, que son los servicios de mayor consumo de recursos en un hospital [74, 75]. Los costes en sepsis aumentan en forma paralela a la gravedad de la sepsis, debido a que los pacientes requieren tratamientos exageradamente caros [76], intervenciones diagnósticas y mayor estancia hospitalaria [77, 78].

Los costes de cada caso individual de sepsis varían dependiendo del país. La mayoría de los estudios están realizados en Unidades de Cuidados Intensivos y se refieren fundamentalmente a casos de sepsis grave [15-18, 79, 80].

En el 2008, en Estados Unidos se gastaron 14.6 mil millones de dólares en sepsis, produciéndose un incremento en los costes de un 11.9% por año entre 1997 y 2008 [16]. Se calcula que cada paciente séptico consume aproximadamente entre 22.000 a 26.000 dólares por episodio en Estados Unidos [17].

Los datos de los costes de sepsis en países en vías de desarrollo son escasos. Un estudio multicéntrico realizado en Brasil calculó que el coste de la sepsis por paciente es de aproximadamente 9.632 dólares. El gasto es mayor en los pacientes que no sobreviven [79].

En países europeos con un alto desarrollo del sistema de salud, la media de costes por día de UCI en los casos de sepsis es de 1.200 euros y de 29.000 euros en total por episodio [81]. En Alemania, el gasto total anual en sepsis grave oscila entre 1.025 a 2.214 millones de euros. Estos valores,

sin embargo, representan los costes directos de la enfermedad, que constituyen un 28% del total. Los costes indirectos varían entre 2.622 y 5.660 millones de euros. En conclusión, la sepsis grave supone un coste anual de entre 3.647 y 7.874 millones de euros a la sociedad alemana [82].

En España, el coste anual de los cuidados para la sepsis grave es de alrededor de 500 millones de euros [18]. Según Iñigo y col., [15] en la Comunidad de Madrid se consumen unos 70 millones de euros anuales en la atención de la sepsis grave, y de éstos, 26 millones se destinan a pacientes que terminan falleciendo por esta causa. Si hablamos de costes individuales, cada episodio de sepsis significa un gasto de 10.000 euros de media, siendo el coste mayor en los pacientes que fallecen (11.199 euros) con respecto a los que no (9.494 euros). La explicación de esta diferencia podría deberse a la mayor gravedad que presentan estos pacientes y el mayor esfuerzo terapéutico que reciben.

Es necesario tener en cuenta que las cifras de costes de sepsis incluyen solamente valores de costes directos, que representan un 20-30% del coste total de la enfermedad. Por lo tanto, los costes indirectos representan un gasto de casi un 70% y algunos autores sostienen que se debe principalmente a las pérdidas en productividad debido a la alta mortalidad [81].

En la Tabla 4 se pueden consultar los estudios más relevantes sobre costes en sepsis. Como se puede observar, existe una gran variabilidad entre las cifras publicadas.

Tabla 4: Costes en sepsis en distintos países

Autores	Periodo estudio (año)	Lugar	Tipo Estudio	Estadio sepsis	LOS (media en días)	Coste/día (media)	Coste/episodio/vivo (media)	Coste/episodio/muerto (media)	Coste anual
Angus y col. [17]	1995	Estados Unidos	Cohorte observacional, multicéntrico (7 Hospitales)	Sepsis grave	19,6	—	22.100\$	25.900\$	16.7 mil millones de dólares
Flaatten y col. [83]	1997-1999	Bergen, Noruega	Retrospectivo (UCI)	Sepsis grave	—	2.671€	35.906€/episodio (no distinción entre vivos o fallecidos)		—
Schmid y col. [84]	2000-2001	Austria	Retrospectivo (4 UCIs)	Sepsis grave	18,1	1.617€	28.699€	28.463€	676-958 millones de euros
J. Iñigo y col. [15]	2001	Madrid, España	Estudio descriptivo (Hospital)	Sepsis grave	28,9	—	9.494€	11.199€	70 millones de euros
Moerer y col. [85]	1997-2000	Alemania	Retrospectivo (3 UCIs)	Sepsis grave	16,6	1.318€	21.984€	25.446€	—
Schmid y col. [82]	1997-2000	Alemania	Retrospectivo Multicéntrico (3 UCIs) Costes Directos + Indirectos	Sepsis grave	16,6	1.318€	21.984€	25.446€	3.647-7.874 millones de euros
Sogayar y col. [79]	2004	Brasil	Estudio observacional, multicéntrico (21 UCIs)	Sepsis, sepsis grave o shock séptico	10	934\$	10.161\$	9.425\$	—
Letarte y col. [86]	2001	Quebec, Canadá	Retrospectivo multicéntrico ICD-9 ¹ (2 hospitales)	Sepsis grave, Shock séptico	10,8	1.064\$	16.228\$	7.584\$	36.4-72.9 millones de dólares

Lagu y col. [73]	2003- 2007	Estados Unidos	Base de datos NIS ⁴	Sepsis grave, Shock séptico	2003:9,9 2007:9,2	—	2003: 20.210\$ 2007: 19.330\$	—	2003: 15.4 mil millones de dólares 2007: 24.3 mil millones de dólares
Cheng y col. [87]	2004- 2005	China	Prospectivo multicéntrico (10 UCIs)	Sepsis grave	22	502\$	11.390\$	—	—

\$: dólares americanos, €: euros

NIS⁴, Nationwide Inpatient Sample

ICD-9¹: International cosification of Disease 9th. (Inclusión de códigos específicos para SRIS, sepsis y sepsis grave en el sistema de clasificación internacional de enfermedades)

2.5 Etiología de la sepsis

La infección bacteriana es la causa más frecuente de sepsis [9, 19, 20]. Sin embargo la sepsis se presenta en un alto porcentaje de los casos sin aislamiento microbiológico [20], [13, 14]. Esto puede deberse al uso previo de antimicrobianos y en algunos casos a la dificultad de tomar muestras microbiológicas en forma adecuada [88]. Los microorganismos causantes de sepsis han variado a través del tiempo. Antes de la introducción de los antibióticos, los estreptococos eran los principales microorganismos causantes de bacteriemia. Durante las décadas de los 60 y 70 aumentaron los bacilos Gram negativos y actualmente las bacterias Gram positivas igualan a las Gram negativas y en algunas series llegan a superarlos [9, 20, 89]. Este cambio en la epidemiología microbiana puede deberse al aumento del uso de dispositivos intravasculares, a la realización de procedimientos invasivos, al tratamiento inmunosupresor que reciben los pacientes y al uso de profilaxis antibiótica, entre otras causas. Las infecciones por hongos también pueden ser causa de sepsis, se presentan generalmente en pacientes en los que se realizan procedimientos invasivos y se utilizan tratamientos inmunosupresores [78, 90]. Por último no se debe olvidar que las infecciones por virus y parásitos también causan sepsis.

La epidemiología microbiana cambia constantemente, encontrándose una enorme variación a nivel nacional y local [91]. El lugar de adquisición (Comunitaria frente a la Nosocomial o Relacionada con la Asistencia Sanitaria), el foco anatómico [88] y el Servicio de ingreso hospitalario (UCI frente a otras áreas del hospital), son factores que influyen en la etiología microbiana. Por estos motivos, conocer la epidemiología local de los microorganismos es de fundamental utilidad para el buen manejo de los pacientes sépticos.

En Estados Unidos, entre 1979-1987 las bacterias Gram negativas eran los principales microorganismos causantes de sepsis. Entre los años 1987-2001, Martin y col., [9] publicaron que las bacterias Gram positivas eran las más frecuentemente aisladas en los casos de sepsis, en un 52,1%; las bacterias Gram negativas en un 37,6%, las infecciones polimicrobianas en un 4,7%, los hongos en un 4,6% y los anaerobios en un 1%. Los casos de sepsis causados por hongos se han incrementado, en Estados Unidos, durante el período de 1979-2000 en un 207%.

En el estudio SOAP [20], realizado en el continente europeo, se encontró que en un 60% de los casos, los cultivos eran positivos. Un 40% fue causado por bacterias Gram positivas, un 38% por bacterias Gram negativas, un 17% por hongos y el otro 5% restante eran anaerobios y microorganismos atípicos; 18% eran polimicrobianas. Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (30%, incluyendo un 14% de casos por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), *Pseudomonas spp.* (14%) y *Escherichia coli* (13%). El aislamiento de virus o parásitos sólo significó un 1% y no suelen incluirse tradicionalmente en las estadísticas oficiales.

A través de los estudios EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España, realizado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene) [<http://hws.vhebron.net/epine-helics/>] y ENVIN (programa anual de vigilancia para el registro de las infecciones nosocomiales de los pacientes ingresados en UCI) [<http://hws.vhebron.net/envin-helics/>], podemos conocer la epidemiología microbiana de los hospitales españoles. Según el informe del año 2011 del EPINE, el 12.5 % de las infecciones fueron bacteriemias confirmadas microbiológicamente. Los microorganismos más frecuentes son *Staphylococcus epidermidis*,

seguidos de *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa* negativo (SCN) y *Staphylococcus aureus*. Es de destacar que *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* representan el 5.5% de las bacteriemias en los hospitales españoles. En la tabla 5 se muestran los microorganismos más frecuentes en las bacteriemias de los hospitales españoles según el estudio EPINE.

Tabla 5. Microorganismos más frecuentemente aislados en bacteriemias en los hospitales españoles (EPINE informe del año 2011)

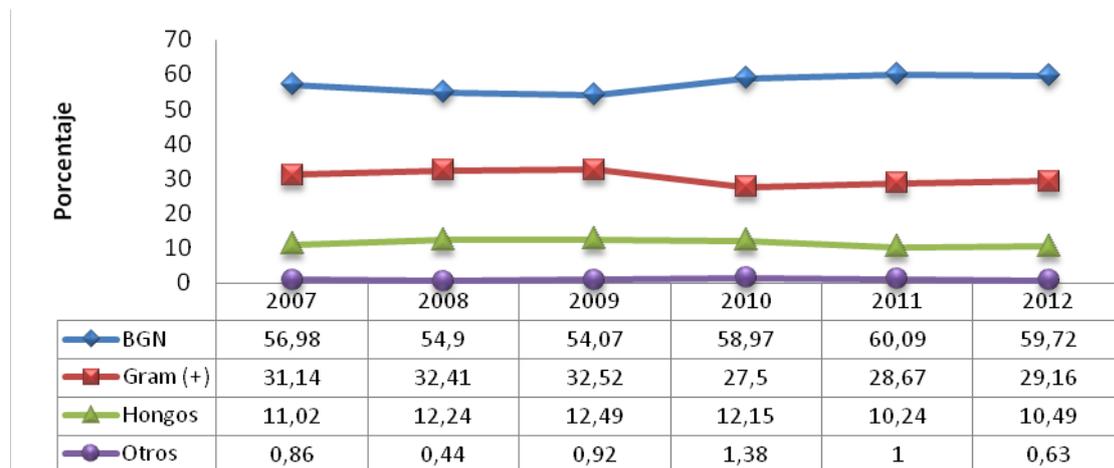
	Nosocomial	Comunitaria
	Microorganismo N (%)	Microorganismo N (%)
Datos globales	657 (100)	418 (100)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	147 (22.4)	24 (5.7)
<i>Escherichia coli</i>	69 (10.5)	102 (24.4)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	66 (10.0)	27 (6.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	42 (6.4)	39 (9.3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	38 (5.8)	20 (4.8)
Otros <i>Staphylococcus</i>	33 (5.0)	23 (5.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31 (4.7)	10 (2.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	29 (4.4)	10 (2.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28 (4.3)	24 (5.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	22 (3.3)	2 (0.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (SARM)	20 (3.0)	10 (2.4)
<i>Candida albicans</i>	15 (2.3)	5 (1.2)
<i>Candida parapsilosis</i>	12 (1.8)	1 (0.2)

Fuente: Datos tomados del informe EPINE del año 2011 [<http://hws.vhebron.net/epine-helics/>].

Los estudios ENVIN publican una epidemiología en las UCIs que es totalmente diferente a otras áreas hospitalarias. Aquí los microorganismos más frecuentes son los bacilos Gram negativos y con un aumento de patógenos multiresistentes. Un dato preocupante en el informe del 2012 es

la resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, un 43% de los aislados son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y un 9% a los carbapenémicos. También *Pseudomonas aeruginosa* ha empeorado en su sensibilidad y un 6% de los aislados son resistentes a colistina. Los portadores de metalo-betalactamasas han afectado al 0,18% de los ingresados. Respecto a las bacterias Gram positivas, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha mantenido estable (1,57% de los pacientes ingresados) en los últimos años; sin embargo *Enterococcus faecium* está en aumento. Un 0,21% de los pacientes ingresados fue portador de *Clostridium difficile*. En el Gráfico 2 se detalla la evolución de los microorganismos en las UCIs españolas durante el período comprendido entre 2007-2012.

Gráfico 2. En el gráfico se presenta la evolución según grupo de microorganismos entre el período 2007-2012 de los estudios ENVIN



Fuente: Datos tomados de los informes ENVIN del año 2007-2012 [<http://hws.vhebron.net/envin-helics/>].

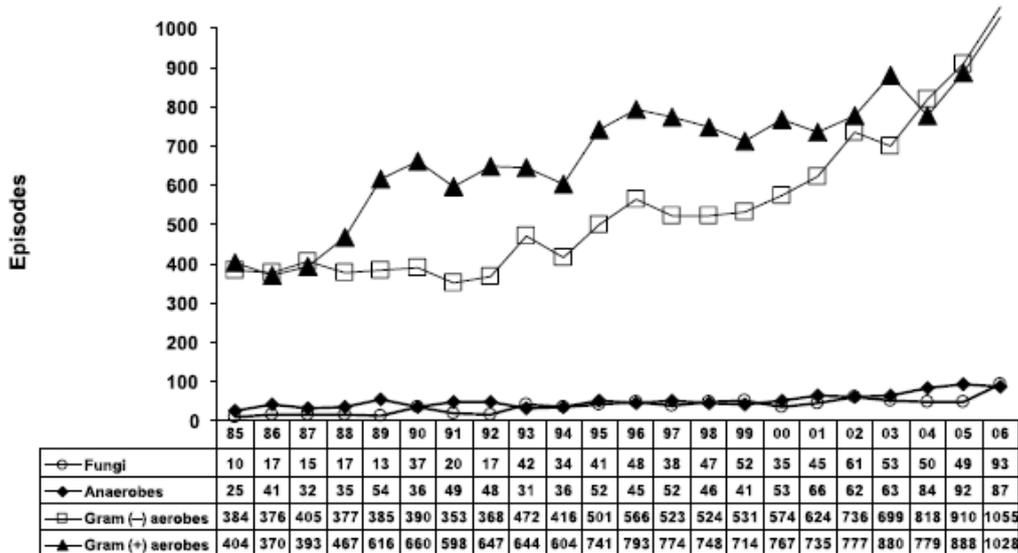
En Madrid, Iñigo y col., registraron 12.068 infecciones en los pacientes que tuvieron sepsis grave. Un 48.6% tuvo más de 1 cultivo positivo

y los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Streptococcus* spp. (no incluye *S. pneumoniae*), *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli* y *Candida* spp.. La estancia media hospitalaria más prolongada estaba asociada a infecciones por *Staphylococcus* spp. y *Pseudomonas* spp.. Por el otro lado, en los pacientes con estancia media hospitalaria menor, el microorganismo más frecuente fue *Neisseria meningitidis* [15].

Entre los artículos publicados sobre etiología y origen de la bacteriemia, se destaca por su relevancia el estudio realizado por nuestro hospital [56], donde se describe la etiología de los episodios de bacteriemia durante 22 años. En este estudio se examinaron un total de 27.419 episodios significativos de bacteriemia durante un período comprendido entre los años 1985-2006. Dentro del total de microorganismos aislados, el 55% fueron causados por bacterias Gram positivas y el 44% por bacterias Gram negativas. Durante el período 1985-1987 se aislaron en un número similar las bacterias Gram positivas y negativas; luego las bacterias Gram positivas fueron las predominantes hasta que se han igualado nuevamente en los últimos años (ver Figura 7). En el año 2006, los microorganismos más frecuentes fueron los bacilos Gram negativos (16,2 episodios /1000 ingresos), principalmente *E. coli* (8,5 episodios) y *Klebsiella* spp. (1,8 episodios/1000 ingresos), seguidos de los Gram positivos (15,7 episodios /1000 ingresos), principalmente SCN (5,9 episodios /1000 ingresos), *S. aureus* (3,5 episodios /1000 ingresos), *Enterococcus* spp. (2,3 episodios /1000 ingresos) y *S. pneumoniae* (2,1 episodios /1000 ingresos). Los anaerobios y los hongos (la mayoría *Candida* spp.) también aumentaron en los últimos años, alcanzando una incidencia de 1,3 y 1,5 episodios /1000 ingresos durante el año 2006, respectivamente [56]. Este incremento en el

aislamiento de *Candida* spp. en hemocultivos también ha sido observado por otros autores en diferentes lugares del mundo [20, 92].

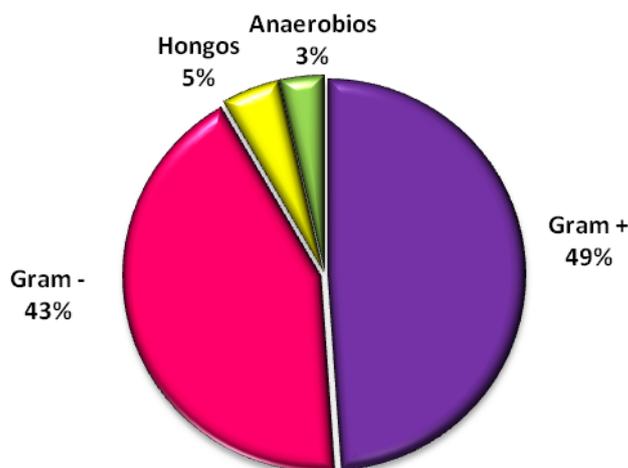
Figura 7. Evolución de las bacteriemias en el Hospital General Gregorio Marañón durante 1985-2006.



Fuente: Cedido por la Dra. Rodríguez-Creixems. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)* 2008 Jul;87(4):234-49 [56].

Durante el año 2012, se aislaron 1.676 microorganismos causantes de episodios de bacteriemia en el Hospital Gregorio Marañón. Las bacterias Gram positivas fueron las más frecuentemente aisladas (N=820; 48,9%) seguidas de las bacterias Gram negativas (N=716; 42,7%). Los hongos representaron un 4,8% (N=80) y los anaerobios un 3,6% (N=60) de los aislados (ver Gráfico 3).

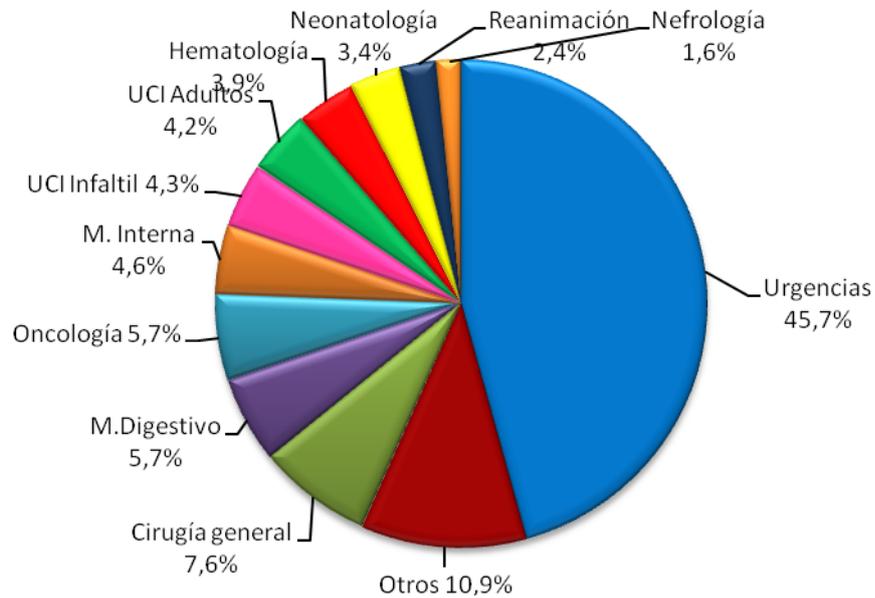
Gráfico 3. Proporción de los microorganismos aislados en los episodios de bacteriemia durante el año 2012 en el HGUGM



2.6 Distribución de las bacteriemias por servicios en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón

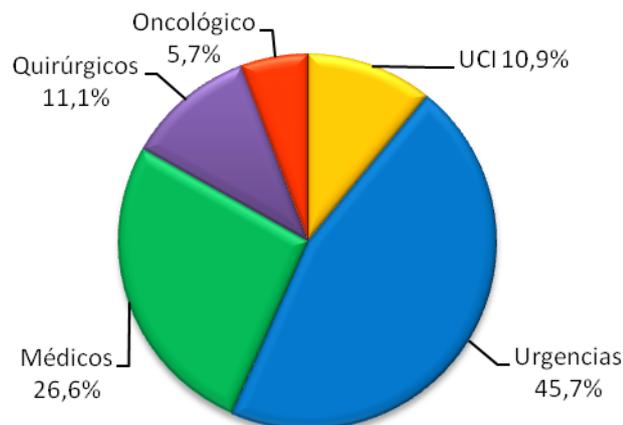
Los servicios con mayor número de pacientes con bacteriemia en el HGUGM durante el período del 12 de abril de 2011 hasta 11 de abril del 2012, fueron el Servicio de Urgencias (45,7%), Otros servicios (10,9%), Cirugía General (7,6%), Digestivo (5,7%), Oncología (5,7%), Medicina Interna (4,6%), UCI Infantil (4,3%), UCI de adultos (4,2%), Hematología (3,9%), Neonatología (3,4%), Reanimación (2,4%), Nefrología (1,6) (ver Gráfico 4). Al agrupar los episodios de bacteriemia según servicio observamos que casi la mitad de los casos se presentan en el Servicio de Urgencias (45,7%), seguidos por los Servicios Médicos (26,6%), Servicios Quirúrgicos (11,1%), Unidades de Paciente Crítico de adultos (10,9%) y en último lugar el Oncológico (5,7%) (ver Gráfico 5).

Gráfico 4. Distribución de los episodios de bacteriemia según los diferentes servicios en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante 12 de abril de 2011 hasta 11 de abril del 2012



Otros: Incluye los siguiente servicios: Urología, Cirugía Vascular Periférica, Cardiología, Neurocirugía, Unidad de Corta Estancia, Cirugía de Tórax, Cuidados Paliativos, Obstetricia, Unidad Coronaria, Unidad de Acceso Restringido, Enfermedades Infecciosas, Geriatria, Neumología, ORL, C. plástica, Reumatología.

Gráfico 5. Distribución de los episodios de bacteriemia por Servicios durante 12 de abril de 2011 hasta 11 de abril del 2012 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón



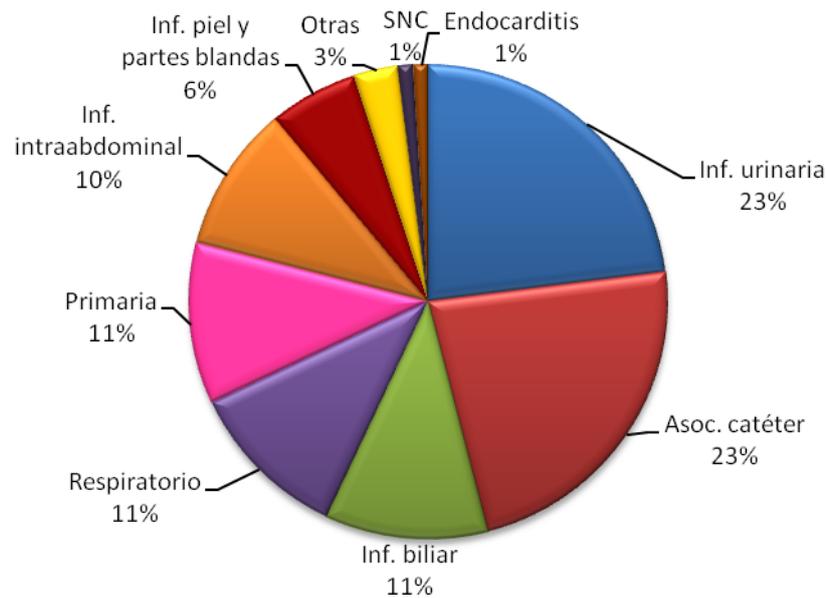
UCI adultos: UVI adultos, Unidad Coronaria, UVI cardiovascular, Reanimación

2.7 Origen de la sepsis

El origen de la sepsis suele estar claro clínicamente en muchos enfermos pero no en todos. En los casos en los que tenemos un origen documentado microbiológicamente, hablamos de bacteriemia secundaria, mientras que si clínica o microbiológicamente carecemos de él hablamos de bacteriemia primaria. Los focos infecciosos más frecuentes son: respiratorio, abdominal, urinario, piel y tejidos blandos, endovascular y sistema nervioso central. Los episodios de bacteriemia pueden tener un curso indolente o evolucionar con graves complicaciones, afectando parénquimas, como el riñón, pulmón, hígado, bazo o el endocardio. Algunas fuentes de infección causan sepsis más frecuentemente que otras; el foco respiratorio y del tracto urinario son los más frecuentes, con un 33% y 32% respectivamente, seguido del foco gastrointestinal en un 23%, las infecciones óseas y de prótesis articulares en un 7%, foco de piel y partes blandas en un 5% y otras fuentes en un 3%. En un 3% podemos ver involucrados más de una fuente como origen de la sepsis [8, 10, 93, 94].

El origen de la sepsis varía dependiendo del sexo y la raza. Los hombres tienen una mayor incidencia de sepsis en los distintos orígenes, exceptuando el genitourinario [8]. En el sexo masculino, es más frecuente el foco respiratorio (36% vs. 29%, $p = 0,01$), mientras que el foco urinario lo es en el femenino (35% vs. 27%, $p = 0,01$) [13].

En el HGUGM, en los últimos dos años, el principal origen de las bacteriemias fue la infección del tracto urinario (23,4%) seguida de la relacionada con el catéter venoso central (20,9%), y el origen respiratorio (11%) e infección de origen biliar (11,3%) en porcentajes similares. La bacteriemia primaria supuso el 10,7% de los episodios (ver Gráfico 6).

Gráfico 6. Origen de las bacteriemias en los dos últimos años en el HGUGM

SNC: Sistema Nervioso Central; **Inf:** infección.

2.8 Lugar de adquisición de la sepsis

Las bacteriemias pueden clasificarse dependiendo de su lugar de adquisición en bacteriemia de adquisición comunitaria, bacteriemia relacionada con la asistencia sanitaria y bacteriemia de adquisición nosocomial [21-23]. En las bacteriemias de origen comunitario se aísla más frecuentemente *E.coli*, *S.pneumoniae* y *S. aureus* siendo el origen más frecuente el urinario seguido del respiratorio. En las bacteriemias relacionadas con la asistencia sanitaria, los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son *E.coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae* y el origen más frecuente es el urinario seguido por el catéter vascular. Las bacteriemias de origen nosocomial tienen una epidemiología distinta, con predominio de Enterococos, *S. aureus* y SCN, el origen más frecuente es el relacionado a catéteres vasculares, seguido del origen urinario y casi en un 15% llega a ser desconocido [23].

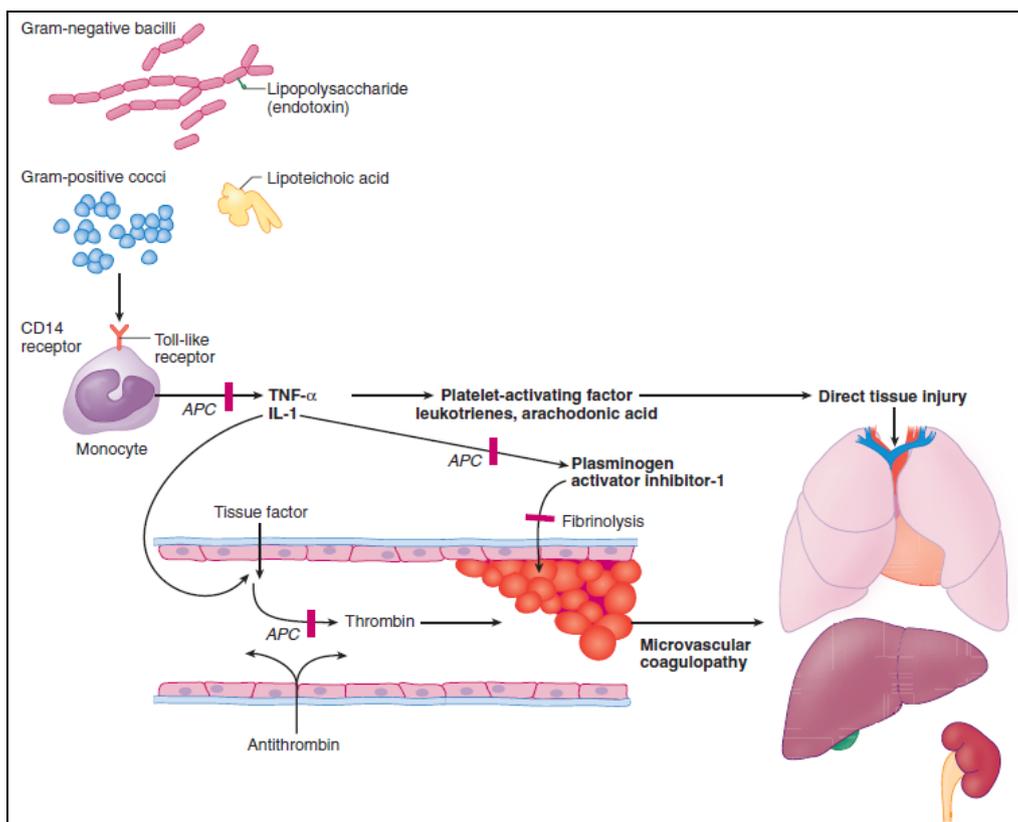
2.9 Fisiopatología de la sepsis

La sepsis resulta de una compleja interacción entre el microorganismo, la respuesta inmune, la respuesta inflamatoria y la cascada de coagulación del huésped. No es la intención de este trabajo explicar la extensa fisiopatología de la sepsis, por lo que sólo a modo de introducción resumiremos los eventos más destacados. La cascada de inflamación comienza una vez que los microorganismos patógenos o sus productos invaden un tejido, fluido o cavidad normalmente estéril, poniendo en marcha una respuesta inmune para tratar de controlarla, que puede ser inadecuada y exagerada. Las bacterias Gram positivas, las bacterias Gram negativas y los hongos tienen unas moléculas en su pared celular llamadas "patógenos asociados a patrones moleculares" PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) que les permiten unirse a los receptores que tienen las células inmunes, conocidas como TLR (toll-like receptors). Los tipos de PAMPs y los mecanismos que se ponen en marcha difieren dependiendo del microorganismo. Sin embargo, en todos los casos a causa de la interacción del sistema inmune con el microorganismo, se produce una liberación de citoquinas pro-inflamatorias (ejemplo: IL-1, TNF, IL-8 entre otras) con la consiguiente activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Frente a esta cascada proinflamatoria se produce un efecto de contrarregulación con la liberación de citoquinas antiinflamatorias (ejemplo: IL-10, TGF-beta entre otras) y activación de la fibrinólisis. Esta situación desencadena finalmente en una respuesta inflamatoria sistémica que afecta a los diferentes órganos y provoca manifestaciones clínicas en las que se incluyen la alteración del nivel de conciencia, "distress" respiratorio, shock, oliguria/anuria, falla hepática, alteración de las barreras de defensa, edema y coagulación intravascular diseminada, entre otras. El evento final puede

culminar con la resolución de la disfunción orgánica y control efectivo del foco infeccioso o por el contrario, desencadenar en un fallo multiorgánico sin un control efectivo del foco infeccioso [95-100] (ver Figura 8).

El avance en el conocimiento actual de la fisiopatología de la sepsis es un pilar fundamental para la búsqueda de nuevos tratamientos y métodos diagnósticos que mejoren el manejo de los pacientes sépticos.

Figura 8. Fisiopatología de la sepsis: cascada de la inflamación y la coagulación que conduce a fallo orgánico y muerte



Fuente: Current Clinical Medicine, Second Edition, Section 8, pag: 720-725, 2010. The Cleveland Clinic Foundation [95]

2.10 Manifestaciones clínicas de la sepsis

Las manifestaciones clínicas de la sepsis se acompañan de una respuesta inflamatoria sistémica. La alteración en la temperatura corporal (fiebre o hipotermia), taquipnea o hipercapnia y leucocitosis o leucopenia son los signos que se presentan más frecuentemente. La fiebre es una respuesta no específica a diversos tipos de estímulos infecciosos y no infecciosos. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentarse con normotermia o hipotermia frente a una infección. Por otro lado, uno de los parámetros más importantes frente a una infección es la leucocitosis, aunque hay casos en los que se encuentran en valores normales o con leucopenia, por ejemplo: Brucelosis, Fiebre Tifoidea, pacientes inmunodeprimidos, etc. Estos signos y síntomas de SRIS van generalmente acompañados de los síntomas específicos dependiendo del foco infeccioso [101, 102].

En la historia natural de la sepsis, los pacientes pueden progresar a estadios de mayor gravedad, evolucionando a sepsis grave, shock séptico y/o fallo multiorgánico. En el estudio de Rangel-Frausto y col., [13] el 71% de los pacientes que desarrollaron shock séptico, habían sido clasificados previamente con un cuadro de sepsis grave, sepsis o SRIS. Esta situación de evolución a la gravedad de los pacientes sépticos puede acompañarse de un fracaso multiorgánico, acidosis láctica, trombopenia, coagulación intravascular diseminada y alteración del SNC principalmente. También pueden afectarse otros órganos produciendo insuficiencia renal aguda, compromiso pulmonar con "distress" respiratorio agudo, daño del tracto gastrointestinal y manifestaciones cutáneas entre otras alteraciones [43, 103].

2.11 Diagnóstico de la sepsis

El diagnóstico de sepsis es en su mayoría tardío porque los signos y síntomas clínicos no son totalmente específicos. Los signos de respuesta inflamatoria son parámetros muy sensibles pero poco específicos. Para ayudarnos en el diagnóstico de sepsis, además de los signos de SRIS podemos utilizar parámetros bioquímicos, estudios microbiológicos y de diagnóstico por imagen, como se detallan a continuación.

2.11.1 Diagnóstico microbiológico

Al menos 2 pares de hemocultivos deben ser extraídos antes de comenzar con tratamiento antibiótico. Cultivos de otros sitios dependiendo del foco infeccioso sospechado, como por ejemplo orina, esputo, colecciones abdominales, líquido cefalorraquídeo etc., deben ser extraídos y ser enviados inmediatamente para su procesamiento. Aunque la obtención de cultivos microbiológicos es fundamental para poder identificar el agente causal de la infección y permitir ajustar la terapia antimicrobiana, esto no debe retrasar la administración apropiada y de forma temprana de antimicrobianos [104].

a. Hemocultivos

Siempre que se sospeche una infección grave se deben extraer hemocultivos a la brevedad y de ser posible, antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano. Es preciso seguir una serie de recomendaciones para asegurar una correcta extracción y proceso diagnóstico. A continuación

se describen los principales aspectos relacionados con la extracción de los hemocultivos.

En primer lugar, se debe **preparar la piel**: se recomienda el uso de clorhexidina al 2% en solución alcohólica (70%). Se prefiere a la povidona yodada debido a la rapidez con que se seca (15 a 30 segundos comparado con 2 minutos) y a la mayor efectividad en reducir la contaminación [105, 106].

Volumen de cada hemocultivo: en un sistema automatizado como los que se utilizan actualmente, como el BACTEC 9240 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md.), se recomienda extraer en cada punción unos 20 ml, que se dividen en partes iguales entre la botella de hemocultivo aerobio y la botella anaerobia [107, 108].

El **número de extracciones** que se considera ideal para la documentación de un episodio de bacteriemia oscila entre 2 y 3. Desde hace ya tiempo han demostrado que el porcentaje de aislamiento microbiológico aumenta paralelamente al número de extracciones [109, 110]. Un estudio utilizando un sistema automatizado (BACTEC 9240), demostró que con la primera extracción se detectaban el 65% de los episodios, aumentando al 80% con la segunda y al 96% con la tercera. En pacientes con endocarditis infecciosa, el 90% se detectó con la primera extracción [111].

Intervalo de tiempo: se recomienda extraer los tres hemocultivos consecutivamente. No se han podido demostrar el beneficio de tener que esperar un intervalo de tiempo entre cada extracción [112].

Interpretación de los resultados de laboratorio: si la técnica de extracción, transporte y procesamiento es correcta la bacteriemias falsamente positivas no deben superar el 6% [113]. Llamamos bacteriemia

significativa al aislamiento de un microorganismo en una botella de hemocultivos con significado clínico y probables contaminantes, a los microorganismos que por una contaminación accidental de los medios de cultivo se aíslan en el laboratorio. Los siguientes microorganismos se clasifican como probables contaminantes, a menos que se demuestre que tengan significado clínico: las especies de *Bacillus*, especies de *Corynebacterium* (excepto *Corynebacterium jeikeium*), especies de *Lactobacillus* y *Propionibacterium* spp. Se consideran probables agentes patógenos a los siguientes microorganismos sólo si se recuperan en por lo menos 2 muestras extraídas de sitios de punción distintos: *Staphylococcus coagulasa negativo*, o *Streptococcus* del grupo viridans y *Clostridium perfringens* [114, 115].

El hemocultivo representa en la actualidad la técnica "gold standard" para el diagnóstico de bacteriemia. Sin embargo, es una técnica con limitaciones. Los resultados positivos requieren de horas a días de incubación y posteriormente tiempo adicional es necesario para la identificación y sensibilidad final del microorganismo aislado.

b. Cultivo del foco

El cultivo del foco es importante para filiar el foco anatómico causante de la infección. En pacientes con catéteres centrales, es recomendable extraer hemocultivos de la luz y de la vía periférica; una diferencia en el tiempo de positividad de más de 2 horas sugeriría bacteriemia relacionada con el catéter [116, 117]. El cultivo y la observación microscópica de otras muestras microbiológicas como esputo, orina, colecciones abdominales, LCR etc., también son de gran utilidad para filiar el

origen de la infección y deben ser enviadas de inmediato al Servicio de Microbiología para su procesamiento. La obtención de una muestra de calidad es fundamental porque de ello dependerán los resultados microbiológicos que se obtengan. A la hora de tomar y manipular las muestras deben seguirse las recomendaciones generales de la SEIMC, que pueden consultarse en el siguiente enlace: [<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>]

c. Métodos de diagnóstico no basados en cultivo

Los métodos basados en biología molecular han surgido como herramientas para mejorar la identificación convencional basada en cultivos microbiológicos [24-27]. Tienen como objetivo principal disminuir el tiempo de identificación y ayudar a la toma de decisiones en el ámbito clínico. Dentro de los nuevos métodos moleculares que están siendo evaluados en el campo de sepsis podemos destacar dos: el MALDI-TOF y el SeftiFast®. La primera de ellas, el MALDI-TOF, es una técnica de ionización suave utilizada en espectrometría de masas. Es una técnica rápida para la identificación de microorganismos [118] y su aplicación en el área de sepsis está siendo estudiada para la identificación de bacterias y hongos directamente de los hemocultivos positivos, acortando el tiempo de identificación del microorganismo y de esta manera mejorando el manejo de estos pacientes [119, 120]. El SeftiFast® es un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que puede detectar e identificar hasta 25 de las bacterias y hongos que con mayor frecuencia se aíslan en los hemocultivos [121, 122]. Esta técnica se ha utilizado para evaluar bacteriemias en los casos que tengan tratamiento antibiótico previo y que no

han sido detectados por métodos convencionales [123] y también para predecir los casos de bacteriemia complicada [124].

Otras técnicas que se han desarrollado en el campo del diagnóstico microbiológico son específicas para microorganismos. Estas técnicas ayudan a la toma de decisiones en forma rápida y a la elección del tratamiento más adecuado. Un ejemplo de esto es el desarrollo de GenXpert, un método automatizado de PCR a tiempo real (Cepheid, Sunnyvale, CA), para la detección rápida de distintos microorganismos [125]. Los distintos productos desarrollados se pueden consultar en el siguiente enlace: <http://www.cepheid.com/product-catalog/clinical-ivd-tests>. Entre los distintos test, el Cepheid MRSA/SA, para la detección simultánea de *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA) y resistente a la meticilina (SARM) es de gran importancia en el campo de la sepsis. Este método ha sido aplicado en varias muestras clínicas con muy buenos resultados. Sin embargo, el impacto clínico de esta prueba debe ser evaluada en futuros estudios [126, 127].

Estos nuevos métodos moleculares no son lo suficientemente rápidos como para posponer el tratamiento antimicrobiano empírico frente a la sospecha de sepsis; además, tienen capacidad limitada para evaluar patrones de resistencias a los antibióticos. Por lo tanto, estas nuevas herramientas son un complemento a los métodos de diagnóstico convencional y ayudan a ajustar el tratamiento antimicrobiano y de esta manera minimizar el desarrollo de resistencias [25].

1.11.2 Diagnóstico bioquímico y marcadores inflamatorios

Otra forma para complementar el diagnóstico de sepsis es la detección de la respuesta inflamatoria a través del uso de biomarcadores y otras pruebas de laboratorio, que se detallan a continuación.

a. Biomarcadores

Un marcador biológico (biomarcador) es un indicador de procesos biológicos normales y patológicos o de las respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica [128]. En otras palabras, un biomarcador es una medida de un proceso biológico, específica y reproducible. Su utilidad es amplia en la enfermedades infecciosas, tanto como para la detección de enfermedad como para seguimiento, ayudando a la toma de decisiones [129].

Los biomarcadores pueden ser útiles tanto para el diagnóstico y estratificación de la severidad de la sepsis como también para diferenciar entre infecciones de origen bacterianas de aquellas que no lo son [130]. Sin embargo, el papel de los biomarcadores en el manejo de la sepsis aun no está definido [32] y tomar una decisión clínica basada solamente en los biomarcadores no sería adecuado ya que existen enormes diferencias en la respuesta inflamatoria de cada individuo [131].

En la actualidad, sigue buscándose el mejor marcador para diagnosticar sepsis. Charalampos y col., [28] realizaron un metaanálisis con los biomarcadores que han sido descritos en la literatura y utilizados para el diagnóstico y evolución de la sepsis. Evaluaron un total de 3370 estudios encontrando 178 marcadores diferentes para sepsis. Los marcadores más utilizados son la Proteína C reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) [29, 30].

Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) fue identificada en el año 1930 y es comúnmente utilizada como una proteína de fase aguda, un marcador temprano de infección y de procesos inflamatorios [132]. Varios estudios sugieren que la PCR es un marcador más sensible que la temperatura y los leucocitos para el diagnóstico de la sepsis y que por tal motivo debería solicitarse diariamente en los pacientes en los que se sospecha infección. [30, 133]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes con hepatopatía pueden no elevar de forma adecuada la PCR en respuesta a una infección [134] y al ser una reactante de fase aguda se encuentra aumentada luego de procedimientos quirúrgicos. Todas estas circunstancias tienen que tomarse en cuenta al evaluar los valores de PCR en un paciente.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es la prohormona de la calcitonina, la cual es sintetizada por las células C (células parafoliculares) de la glándula tiroides [135-137]. Los niveles de procalcitonina pueden estar elevados en la insuficiencia renal, pancreatitis, quemaduras y en el postoperatorio [138]. Recientemente, la monitorización de los valores de procalcitonina en plasma ha sido utilizada como marcador de sepsis y para el diagnóstico de infección bacteriana, ya que las infecciones causadas por virus no producen una elevación de la misma [139]. También los niveles de PCT se han utilizado para reducir el tiempo de tratamiento antibiótico [135, 140]. Se sabe que la elevación de los valores de PCT se correlaciona con la gravedad de la sepsis y su medición ha sido utilizada principalmente para diagnosticarla en los adultos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos [141, 142].

Varios estudios han relacionado la elevación de la procalcitonina con las infecciones bacterianas. Müller y col., [143] realizaron un estudio que incluyó 101 pacientes ingresados en la UCI, en Suiza. Encontraron que en los pacientes sin evidencia de infección o con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, los niveles de procalcitonina eran bajos o normales, mientras que en los pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico, los niveles estaban aumentados. También compararon la utilidad de las concentraciones séricas de los precursores de la calcitonina, proteína C-reactiva, interleuquina 6 y el lactato para el diagnóstico de la sepsis en pacientes ingresados en UCI. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la PCT para el diagnóstico de sepsis fue de 89%, 94%, 90% y 94% respectivamente. En la Figura 9 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad entre los diferentes biomarcadores analizados.

a. Otras pruebas de laboratorio (no biomarcadores)

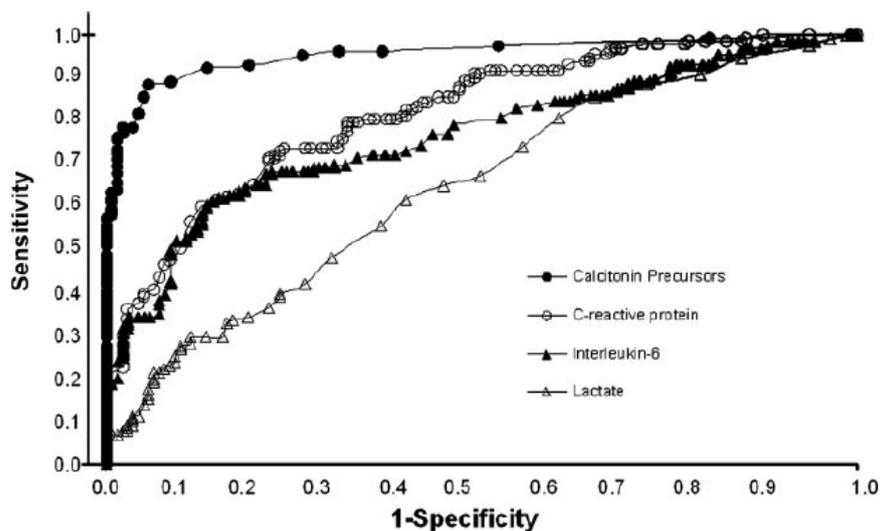
Células sanguíneas

La leucocitosis a expensas de los neutrófilos es la respuesta normal frente a una infección de origen bacteriano o fúngico. Es producida por la movilización de neutrófilos desde el pool marginal así como también desde la médula ósea hacia el foco infeccioso [144].

La trombocitopenia también es un hallazgo común en pacientes con sepsis grave. La causa es multifactorial, con destrucción de plaquetas periférica, hemofagocitosis y la supresión de la médula ósea [43]. La desregulación en el sistema hemostático puede conducir a coagulación intravascular diseminada (CID), llevando a la formación de trombos que

finalmente producen hipoperfusión con la consecuente falla multiorgánica y posterior muerte [145, 146].

Figura 9. Valores de especificidad y sensibilidad de los precursores de la calcitonina, proteína C-reactiva, interleuquina 6 y el lactato para el diagnóstico de la sepsis



Fuente: Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R 2000 Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977-983 [143]

Lactato

La producción de ácido láctico en la sepsis es de origen multifactorial, por un lado por el aumento de producción en diversos tejidos a través de la glucólisis aeróbica y anaeróbica y por la disminución en su aclaramiento [147]. Durante años, la explicación de hiperlactacidemia durante la sepsis, había sido la existencia de glucólisis anaeróbica debido a la hipoxia tisular [148]. Sin embargo, en un estudio reciente realizado por Michaeli y col., [149] se muestra que la elevación de lactato puede producirse sin ningún compromiso en el suministro de oxígeno. El lactato se encuentra

generalmente aumentado en los pacientes con sepsis grave, siendo un indicador de gravedad.

1.11.3 Diagnóstico por imagen

El diagnóstico por imagen es una herramienta útil al momento de evaluar al paciente séptico y para la búsqueda de posibles focos de la infección. Las técnicas utilizadas dependen de la sospecha clínica. No obstante la radiografía de tórax y abdomen suelen ser las más utilizadas en el momento de la primera evaluación. Una radiografía de tórax debe ser solicitada siempre que se sospeche sepsis, no sólo para la búsqueda de signos característicos de neumonía sino para signos que puedan indicar Síndrome de "distress" respiratorio agudo del adulto. Una radiografía de tórax en posición vertical también debe ser solicitada ante la sospecha de perforación intestinal, para detectar aire por debajo del diafragma. En muchos casos la fuente o el foco infeccioso no puede ser localizado con técnicas de imagen convencionales y debe realizarse un estudio exhaustivo con técnicas con mayor resolución en las que se pueden incluir la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la ecografía (ECO). Una TAC puede ayudar para determinar la extensión de la infección e identificar la presencia de abscesos en infecciones superficiales que no son evidentes a través del examen físico. Cuando la sospecha es de diverticulitis, apendicitis, pancreatitis necrotizante, microperforaciones intestinales y/o abscesos abdominales es necesaria la realización de una TAC para su diagnóstico. La RM puede ser útil cuando se sospechan infecciones en el tejido celular subcutáneo como puede ser la fascitis necrotizante o los abscesos epidurales. La ECO puede ser utilizada a nivel abdominal ante la sospecha de colecistitis y también a nivel pélvico ante la

sospecha de abscesos tubo-ováricos o endometriosis. La ecografía transesofágica debe realizarse siempre que se sospeche endocarditis infecciosa. En los últimos años, el PET (tomografía por emisión de positrones) se ha utilizado como una nueva técnica de diagnóstico por imagen para la evaluación de trastornos inflamatorios e infecciosos, siendo una buena herramienta para el diagnóstico de pacientes con fiebre de origen desconocido, osteomielitis crónica, infecciones en prótesis, entre otros posibles focos sépticos [150, 151]. Esta técnica tiene especial interés en pacientes críticamente enfermos en donde no se pudo diagnosticar el foco infeccioso por otros métodos y es de vital importancia el diagnóstico para dirigir el tratamiento antimicrobiano y/o drenaje quirúrgico [152, 153].

2.12 Manejo de la sepsis

Actualmente la mortalidad de la sepsis sigue siendo elevada. Una sospecha clínica temprana y una intervención terapéutica precoz son las medidas claves para un manejo exitoso y para prevenir la evolución a estadios de mayor gravedad.

2.12.1 Valoración inicial y utilización de protocolos de screening

Con el objetivo de reducir la mortalidad y ayudar en el manejo de los pacientes con sepsis grave y shock séptico, la campaña para sobrevivir a la sepsis "Surviving Sepsis Campaign" realizó un protocolo de actuación. Estos protocolos son fundamentales para el manejo inicial y además permiten identificar pacientes que tienen riesgo de gravedad y por lo tanto de mayor mortalidad. La primera guía fue publicada en 2004 y ha sido actualizada en

2008 y 2012 [32, 154, 155]. Las etapas de actuación son dos: una temprana, dentro de las primeras 6 horas, conocida como "Early Gold Directed Therapy" [31]; y una tardía, que debe cumplirse dentro de las primeras 24 horas. Muchos de los tratamientos de primera línea deben administrarse durante la etapa inicial. Siempre la prioridad en los pacientes con sepsis grave o shock séptico debe ser: estabilizar la vía aérea, asegurar un acceso venoso y controlar la tensión arterial. El paquete de medidas se detalla en la Tabla 6 y 7.

Tabla 6. Paquete de medidas para realizar dentro de las 6 primeras horas

1. Medición del lactato sérico
2. Obtención de hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano
3. Inicio precoz del tratamiento antibiótico: <ul style="list-style-type: none"> ○ En las tres primeras horas si el paciente es atendido en urgencias ○ En la primera hora si es atendido en UCI y no procede de urgencias
4. En presencia de hipotensión o lactato > 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> ○ Iniciar la resucitación con un mínimo 20 ml/kg de cristaloides (o dosis equivalente de coloides) ○ Emplear vasopresores para tratar la hipotensión durante y después de la resucitación con líquidos
5. En presencia de shock séptico o lactato > 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> ○ Medir la presión venosa central (PVC) y mantener la PVC 8 mmHg ○ Medir la saturación venosa central (ScO₂) de oxígeno, y mantener la ScO₂ 70% mediante transfusión si el Hto < 30% y/o dobutamina si el Hto 30%. Alternativamente, se puede medir la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂), y mantenerla por encima del 65%

Tabla 7. Paquete de medidas para realizar dentro de las primeras 24 horas.

1. Administrar corticoides a dosis bajas según el protocolo asistencial de cada centro
2. Mantener la glucemia por encima del límite inferior de la normalidad y por debajo de 150 mg/dl
3. En los pacientes que reciben ventilación mecánica, mantener la presión meseta por debajo de 30 cm H ₂ O

Dentro de este paquete de medidas se ha excluido la administración de proteína C activada (Xigris), que era una de las medidas sugeridas en las guías del año 2008 [32]. A pesar de los prometedores datos publicados a principios del 2001 por el estudio PROWESS [156], la proteína C activada fue retirada del mercado a principios del año 2011 porque en estudios posteriores no se confirmó el beneficio de administrarla en pacientes con sepsis grave y shock séptico [157-159].

2.12.2 Tratamiento antimicrobiano de la sepsis

a. Tratamiento empírico

La elección inicial del tratamiento antimicrobiano debe ir dirigida dependiendo del foco sospechado, teniendo en cuenta que la cobertura sea eficaz para los microorganismos más comúnmente aislados y en concentraciones óptimas [160-162]. Como al momento de la elección del tratamiento empírico se desconoce el microorganismo causal, es importante basar nuestra elección dependiendo de la presentación clínica, de la exposición previa a antibióticos, los patrones de resistencia local y factores epidemiológicos del paciente. El origen de la infección debe tenerse en

cuenta, ya que si su origen es nosocomial o relacionada con la asistencia sanitaria se debe dar una cobertura antimicrobiana de mayor espectro [163]. En resumen, al momento de elegir el tratamiento antimicrobiano deben tenerse en cuenta tres aspectos claves: el desarrollo de resistencias, los efectos adversos y los costes. En la Tabla 8 se detallan las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano dependiendo del foco sospechado y el origen de la infección (comunitario, nosocomial o relacionado con la asistencia sanitaria) realizadas por el Comité de Infecciones del Hospital Gregorio Marañón.

b. Adecuación y demora del tratamiento

Numerosos estudios han concluido que un tratamiento antibiótico precoz y adecuado frente a una sospecha de sepsis reduce la estancia hospitalaria, mejora la supervivencia y esto se traduce en disminución de los costes hospitalarios [164-169]. Las mayores tasas de mortalidad en pacientes sépticos con bacteriemia se asociaron con dosis inadecuadas de antimicrobianos y retraso de más de 3 horas en la administración del tratamiento antimicrobiano tras el diagnóstico de sepsis [170]. Se ha demostrado que la administración de un antimicrobiano eficaz dependiendo del microorganismo sospechado y origen de la infección dentro de la primera hora de hipotensión documentada se asocia con una supervivencia del 79,9%, y por cada hora de retraso en la administración del antimicrobiano durante las siguientes 6 horas se observó una disminución media de supervivencia de 7,6%. La supervivencia de aquellos pacientes que recibieron tratamiento después de las 6 horas sólo fue del 42% y la de los que lo recibieron entre 9 y 12 horas del 25,4% [165].

Por lo comentado previamente, es fundamental comenzar el tratamiento antimicrobiano de forma inmediata, basado en el diagnóstico clínico y sin esperar los resultados microbiológicos o de pruebas diagnósticas. Siempre antes del comienzo del tratamiento antimicrobiano es fundamental recoger todas las muestras microbiológicas que ayuden a filiar el agente etiológico causal y el foco de la infección.

Tabla 8. Recomendaciones de tratamiento empírico de sepsis según foco sospechado y origen en el HGUGM.

FOCO	Sepsis comunitaria que requieren ingreso hospitalario*	Sepsis relacionada con la asistencia sanitaria*	Sepsis nosocomial
RESPIRATORIO	Cefalosporina 3ª ± levofloxacino Si aspiración: Amoxi-clav o carbapenem)	Meropenem + Linezolid.	<u>Precoz (<5d)</u> : igual q comunitaria <u>Tardía (>5d)</u> : Linezolid + meropenem.
ABDOMINAL	Amoxi-clavulánico 2 g/8h o Ertapenem	Carbapenem o piperaz-tazo.	Carbapenem o piperaz-tazo ±vanco. Cubrir <i>Candida</i> si perforación o dehiscencia
URINARIO	Cefalosporina 3ª (Tto enterococo si SV permanente: piperacilina-tazo)	Ertapenem Alternativas: peni antiPseudomonas o carbapenem +- aminoglucósido.	Piperacilina-tazo o carbapenem ± aminoglucósido.
PIEL T. BLANDOS	<u>Celulitis</u> : cefazolina o amoxiclavulánico <u>Fascitis necrotizante</u> : <i>S pyogenes</i> : penicilina + clindamicina. Sin microorganismo: carbapenem + vanco.	<u>Celulitis</u> : cefazolina o amoxiclav. <u>Fascitis necrotizante</u> : <i>S pyogenes</i> : peni + clinda. Sin microorg: carbapenem + vanco <u>Herida Qx</u> : Carbapenem o piperaz-tazo+ vanco	<u>Herida Qx</u> : Carbapenem o piperaz-tazo+ vancomicina
ENDOVASC CVC	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico de endocarditis	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico <u>CVC</u> : Vancomicina ± carbapenem	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico. <u>CVC</u> : Vanco + carbapenem ± antifúngico
SNC	Cefotaxima (dosis altas)± ampicilina	Meropenem 2g/8h +Vanco	Meropenem 2g/8h +Vanco
DESCONOCIDO	Cefalosporinas 3ª Alternativas: Carbapenem + vanco± amika (si F de riesgo* o cuadro fulminante)	Carbapenem + vancomicina o daptomicina	Carbapenem + vancomicina o daptomicina ± amika ± antifúngico
ALÉRGICOS β LACTÁMICOS	<u>Gram(+)</u> : vanco, dapto, linezolid. <u>Gram(-)</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos	<u>Gram(+)</u> : vanco, dapto, linezolid, tigeciclina <u>Gram(-)</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos, tigeciclina, colistina	<u>Gram(+)</u> : vanco, dapto, linezolid, tigeciclina. <u>Gram(-)</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos, tigeciclina, colistina
*CONSIDERAR COBERTURA PARA: SAMR : asociada con la asistencia sanitaria, colonización por SAMR; Pseudomonas : tto. crónico esteroides, inmunodeprimidos, ATB previa; BLEE : *asociada con la asistencia sanitaria, antibioterapia previa, colonización por BLEE; Candida : sin mejoría con ATB, NPT, cirugía abdominal, colonización por <i>Candida</i> en más de 2 sitios no contiguos			

c. Importancia del tratamiento combinado

El tratamiento combinado se recomienda cuando se sospecha una infección por microorganismos multiresistentes [171] y es más común su utilización en las Unidades de Cuidados Intensivos. El tratamiento empírico combinado reduce la posibilidad de fracaso antibiótico, sin embargo una vez identificado el microorganismo causal y si el paciente está evolucionando favorablemente es necesario ajustar el tratamiento ya que reduce la presión selectiva de bacterias resistentes. Otro de los beneficios de la utilización del tratamiento combinado es su efecto sinérgico o aditivo que está asociado en algunos casos a una disminución de la toxicidad y a una mayor tasa de curación. Un ejemplo de sinergismo es el tratamiento de penicilina/ampicilina junto con un aminoglucósido para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Enterococcus*. [172]. Se recomienda comenzar con tratamiento combinado en todos los casos de shock séptico [171] y parece que es beneficioso también en los casos de de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque se tenga ya la sensibilidad definitiva [173]. Sin embargo, un reciente estudio [174] sugiere que el tratamiento combinado en los casos de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* no reduce el riesgo de mortalidad cuando se lo compara con la monoterapia. Uno de las desventajas que presenta el tratamiento combinado es el aumento de efectos adversos, interacciones y costes [175].

d. Resistencia a antibióticos

La multiresistencia a antibióticos es un grave problema en la práctica clínica actual. Tradicionalmente, estaba confinada al ámbito hospitalario, sobre todo en las unidades de pacientes críticos [176]. Sin embargo, la

ecología microbiana ha variado con el tiempo y actualmente podemos encontrar bacterias multiresistentes en residencias de pacientes crónicos y en la comunidad [177]. Ante la elección de un tratamiento empírico, es fundamental conocer el lugar de adquisición de la infección y evaluar si el paciente presenta factores de riesgo para tener un microorganismo multiresistente.

e. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento de la mayoría de las infecciones no ha sido determinada con exactitud. Está definida principalmente por el tipo de infección y la evolución clínica del paciente. En el caso de las bacteriemias, el tiempo de tratamiento varía dependiendo del microorganismo causal y del tipo de complicación presentada. Las bacteriemias por *S. aureus* deberían ser tratadas por lo menos 14 días [178], las producidas por *Staphylococcus coagulasa negativo* durante 3 a 5 días, las causadas por *Enterococcus spp.* durante 7 días y las bacteriemias por *Streptococcus* del grupo *viridans* durante 3 a 5 días [179]. Por otro lado, en las bacteriemias complicadas se recomienda un tratamiento más prolongado, de aproximadamente 4 semanas [180].

2.12.3 Control del foco infeccioso

El control del foco se define como la terapia dirigida a erradicar el foco infeccioso que es poco probable que sea controlado sólo con la utilización de antimicrobianos. Los principios en los que se basa el control del foco son: drenaje, desbridamiento, retirada de dispositivos y medidas

para la restauración de la anatomía afectada [181]. Es imprescindible eliminar todos los posibles focos infecciosos ya que a menudo es la causa del fracaso terapéutico [182], [183].

2.13 Mortalidad de la sepsis

2.13.1 Factores de mortalidad y secuelas de la sepsis

Hay diferentes formas para predecir el riesgo de muerte en los pacientes con sepsis. El deterioro clínico alcanzado es una de las formas más fáciles porque la mortalidad aumenta en forma paralela con su empeoramiento. En SRIS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, los porcentajes de mortalidad son de un 7%, 16%, 20% y 46% respectivamente [13]. Como mencionamos anteriormente, un tratamiento inadecuado y retrasado afecta notablemente en la mortalidad, por eso es fundamental el conocimiento de la microbiota, el lugar de adquisición de la infección y las características específicas de cada paciente para prescribir un tratamiento antibiótico empírico dirigido y no retrasar el tratamiento antimicrobiano. Otro factor que influyen en la mortalidad es el lugar de adquisición: la mortalidad de la sepsis grave es mayor si se adquiere en la UCI cuando se la compara con la adquisición nosocomial (excluyendo la UCI) y con la adquisición comunitaria [53]. La mortalidad también aumenta con el correr de los días desde el diagnóstico de sepsis grave.

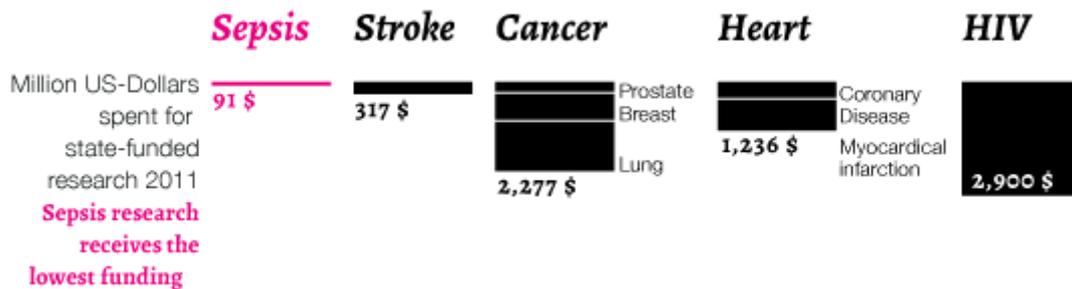
Los supervivientes de la sepsis sufren una serie de problemas de salud física, cognitiva y afectiva. El alcance de estas complicaciones depende de la gravedad de la sepsis, así como la duración de la estancia en

la Unidad de Cuidados Intensivos y en el hospital. Más del 76% de los supervivientes de sepsis pueden experimentar los siguientes problemas físicos, cognitivos y afectivos en los meses y años posteriores al alta: pérdida distal de la sensibilidad al dolor, temperatura y vibración; alteración de los sentidos del olfato y el gusto; atrofia y debilidad muscular; cambios cognitivos, ataques de pánico o depresión [184-186]. En el estudio de Iwasyna y col., [186] los autores estiman que la sepsis contribuiría a 20.000 nuevos casos de deterioro cognitivo moderado a grave en los Estados Unidos al año. El riesgo de morir durante los cinco años siguientes a la enfermedad se duplica con respecto a la población general [187]. Por estas razones, se sugiere que el tradicional punto de corte de mortalidad de 28 días utilizado para evaluar cualquier terapia para la sepsis debería ser sustituido por la evolución y supervivencia a largo plazo [188].

2.13.2 Mortalidad evitable

La sepsis es una causa frecuente de muerte. Su diagnóstico y tratamiento es retrasado en muchas situaciones por las dificultades en identificar los casos de sepsis pero en otras ocasiones por la falta de protocolos de actuación y educación permanente al personal sanitario. Sin embargo, es curioso observar que si bien la sepsis es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, el dinero destinado a promover su prevención es muy bajo cuando se la compara con otras enfermedades. En la Figura 10 se muestra el gráfico recogido de la página web del World Sepsis Day donde podemos observar la diferencia que existe en el presupuesto para la investigación de la sepsis comparado con el accidente cerebrovascular, cáncer, infarto de miocardio y VIH. Se puede consultar la página web en el siguiente enlace: <http://www.world-sepsis-day.org/> .

Figura 10. Diferencia de incidencia que existe entre sepsis, cáncer, el VIH / SIDA, el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.



Fuente: Adaptado de The world sepsis Day [<http://www.world-sepsis-day.org/>].

La sepsis y su evolución a estadios de mayor gravedad pueden ser prevenidas si hay un cambio en las políticas sanitarias. Es necesario el desarrollo de políticas sanitarias que concienticen a los profesionales sanitarios de la importancia de detectar de forma temprana la sepsis, realizando protocolos de actuación que incluyan no sólo a los médicos y enfermeras de cuidados intensivos, sino también a los médicos y enfermeras que trabajan en otras áreas del hospital. También es importante informar y educar a la población general, promoviendo que consulten rápidamente al médico ante indicios de sepsis y no cuando la situación clínica ya es de mayor gravedad.

Ante esta situación, en los últimos años se han desarrollado distintas iniciativas para combatir a la sepsis como son: El Foro internacional sobre la sepsis, La Campaña "Sobrevivir a la sepsis" y el Día internacional de la sepsis.

2.14 Iniciativas para combatir a la sepsis

2.14.1 Foro internacional sobre la sepsis

Una de las primeras iniciativas para combatir a la sepsis fue el "Foro Internacional sobre la sepsis" (International Sepsis Forum, ISF). Se puede consultar la página web en el siguiente enlace: <http://internationalsepsisforum.com/>. Es una organización que surge de la colaboración entre la industria y varias sociedades científicas con el objetivo de centrarse exclusivamente en mejorar el conocimiento y el manejo de los pacientes con sepsis grave. La ISF ha promovido diversas actividades científicas, con relevancia en la práctica clínica [189] y esto ha sentado las bases para el desarrollo de la campaña de "Sobrevivir a la sepsis", siendo uno de los fundadores de la campaña.

2.14.2 Campaña "Sobrevivir a la sepsis"

En 2002 se inició la campaña de "Sobrevivir a la sepsis" (Surviving Sepsis Campaign) con la participación de la European Society of Critical Care Medicine, International Sepsis Forum y la Society of Critical Care Medicine. Surge como ayuda para mejorar el manejo, el diagnóstico, tratamiento y la atención ofrecida a los pacientes con sepsis en todo el mundo y de esta manera disminuir su mortalidad. Estos objetivos pretenden ser cumplidos mediante la creación de guías de actuación y educación a los profesionales sanitarios. Sin embargo, sus guías de manejo están dirigidas fundamentalmente al manejo de la sepsis grave y el shock séptico [32, 154,

155]. Se puede consultar la página web en el siguiente enlace: <http://www.survivingsepsis.org/> .

2.14.3 Día internacional de la sepsis

En 2012, los miembros fundadores de the Global Sepsis Alliance (GSA), the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (WFSICCM), the World Federation of Pediatric and Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS), the World Federation of Critical Care Nurses (WFCCN), the International Sepsis Forum (ISF) y the Sepsis Alliance (SA) se unieron para declarar el 13 de septiembre como el día internacional de la sepsis. Esta nueva iniciativa tiene como propósito alertar a las autoridades de salud en todas partes del mundo de la creciente carga de la sepsis en los planos nacional, regional y mundial. El objetivo planteado es reducir la incidencia de sepsis para el año 2020 a través de la aplicación de estrategias de prevención. Se puede consultar la página web en el siguiente enlace: <http://www.world-sepsis-day.org> .

2.14.4 ¿Qué nos dejan las campañas?

La campaña Sobrevivir a la sepsis fue una de las primeras iniciativas para combatir a la sepsis, pero está dirigida fundamentalmente a los médicos, en especial a los intensivistas y se centra en el manejo de sepsis grave y shock séptico. De esta manera se deja de lado a la enfermería y a los médicos no intensivistas en el papel del control de la sepsis. Junto con la declaración del Día Internacional de la Sepsis, el 13 de septiembre de 2012, surge una nueva iniciativa para luchar contra la sepsis. En esta participan

distintas sociedades que incluyen a sociedades pediátricas y de enfermería junto con intensivistas. Los objetivos de estos incluyen: el cuidado de la sepsis en recién nacidos, pacientes pediátricos y adultos; el desarrollo de unidades para la rehabilitación de los pacientes con sepsis, incorporando a la población general en el conocimiento de la sepsis y compartiendo sus experiencias con otras personas. Este último dato es muy interesante ya que como mencionamos anteriormente, la población general desconoce la sepsis. Una campaña orientada a promover el conocimiento en la población general puede resultar muy beneficiosa y convertirse en un factor fundamental para combatir a la sepsis. El impacto de esta nueva intervención se verá en un futuro, pero la importancia de alertar a la sociedad de que la sepsis es una emergencia médica y que todos debemos estar involucrados en su control es una pauta de que es necesario tomar medidas inmediatas para disminuir su alta incidencia.

2.15 Conocimiento de sepsis en la población general y los profesionales sanitarios

A pesar de su alta incidencia, la sepsis es una infección desconocida para la mayoría de la población general y su conocimiento queda relegado al ámbito hospitalario. El estudio realizado por Rubulotta y col., [190] con el fin de evaluar el conocimiento de la población general sobre sepsis, muestra resultados alarmantes. En Italia, España, Inglaterra, Francia y los Estados Unidos, un 88% de los entrevistados nunca había oído hablar del término "sepsis" y de las personas que reconocieron la palabra sepsis, el 58% no reconoció que es una importante causa de muerte. Respecto al conocimiento

de los profesionales sanitarios sobre sepsis, Poeze y col., [191] realizaron un estudio basado en encuestas telefónicas con el objetivo de evaluar el conocimiento en sepsis. Las entrevistas se realizaron a intensivistas y otros especialistas médicos en Estados Unidos y Europa. Los 1.058 médicos entrevistados estaban de acuerdo en que la sepsis es una causa principal de muerte y que la incidencia de la sepsis está aumentando. Sin embargo, manifestaron que los síntomas de la sepsis pueden ser fácilmente confundidos con otras enfermedades y un 83% de los entrevistados mencionó que el diagnóstico de sepsis se pierde frecuentemente en la práctica clínica. Dos tercios (67%) estaban preocupados por la falta de una definición estandarizada de sepsis; sólo un 22% de los intensivistas y un 5% de los otros especialistas dieron la definición correcta de sepsis tal y como es definido por The American College of Chest Physicians/Society of Critical care Medicine Consensus definition de 1992 [1]. En un estudio más reciente, realizado en Brasil por Assuncao y col., [192] se evaluó el conocimiento de sepsis en 917 médicos que pertenecían a 21 instituciones distintas. Encontraron que el porcentaje de médicos que reconocía correctamente al SRIS, infección, sepsis, sepsis grave y shock séptico era de 78,2%, 92,6%, 27,3%, 56,7%, y 81% respectivamente. Los médicos intensivistas fueron los que tuvieron mejores resultados. Encontramos sólo un artículo que evaluó el conocimiento de sepsis en la enfermería [193]. Los resultados mostraron que el conocimiento de los signos y síntomas de la sepsis de la enfermería era escaso y encontraron dificultades en el manejo inicial de sepsis grave y shock séptico.

2.16 Papel de los distintos especialistas en la atención de la sepsis

La participación de los distintos especialistas médicos es muy variada en la atención de la sepsis, siendo los intensivistas los que desarrollan un papel fundamental en su prevención. Sin embargo la formación de estos especialistas está más orientada al diagnóstico y al tratamiento adecuado de la sepsis grave y shock séptico. El resto de los especialistas dentro de un hospital realizan el manejo de los pacientes sépticos dependiendo de la experiencia adquirida durante su formación y su especialidad clínica o quirúrgica.

2.16.1 Papel de la enfermería en la atención de la sepsis

No debemos olvidar la importancia que tiene la enfermería en el manejo de la sepsis. Es la enfermería la que se encuentra al pie de cama del paciente, registrando de forma inmediata cualquier cambio que se produzca. Por tal motivo, creemos que la enfermería es un pilar fundamental y el trabajo conjunto con el médico es esencial para mejorar el manejo del paciente séptico. Sin embargo, como mencionados previamente, este colectivo no está incluido generalmente en las campañas dirigidas a mejorar el manejo de la sepsis.

2.16.2 Papel del microbiólogo en la atención de la sepsis

El papel del microbiólogo en la alerta precoz de la sepsis es escaso. Su papel se confina a la identificación de microorganismos y su sensibilidad,

hechos ambos que al día de hoy se consideran tardíos para la intervención precoz de la sepsis.

En la actualidad y dada la dispersión en un hospital de los pacientes con riesgo de sepsis, se hace muy difícil encontrar indicadores que puedan generar alertas de sepsis. A juicio del Servicio de Microbiología, la mera obtención de hemocultivos debe constituir por sí misma una indicación de sospecha de sepsis. A nuestro entender, el Microbiólogo debe utilizar este marcador y comenzar su actuación sobre pacientes con hemocultivos enviados antes que sobre pacientes con hemocultivos positivos.

3. CARENCIAS DE LA LITERATURA

3. CARENCIAS DE LA LITERATURA

A nuestro entender, el Servicio de Microbiología es el que recibe quizás la alerta más temprana de sepsis a través de la recepción de hemocultivos. Sin embargo, no encontramos en la literatura datos que reflejen el potencial papel del Servicio de Microbiología en la alerta de sepsis. Este tipo de alertas se ha orientado al manejo del paciente con sepsis grave y shock séptico, y guiado casi exclusivamente hacia médicos intensivistas, no integrando al personal de enfermería ni a los médicos que trabajan fuera de aquellos servicios. Es necesario ampliar el equipo de alerta de sepsis e incluir a todos los profesionales del ámbito hospitalario.

Sabemos que en muchos hospitales, la extracción de hemocultivos se realiza en forma automatizada ante la presencia de fiebre, sin una nueva evaluación por parte del médico. Sin embargo, existe escasa información sobre el conocimiento que tienen los profesionales sanitarios sobre sepsis y los estudios existentes se basan fundamentalmente en los conocimientos teóricos adquiridos por el personal médico, dejando de lado a la enfermería.

En la bibliografía podemos encontrar distintos marcadores de sepsis; sin embargo, el uso en la práctica clínica de criterios más sencillos y al alcance del médico, como son los bioquímicos y microbiológicos, no ha sido clarificado. Desafortunadamente, son escasos los estudios que revelan la utilización de estas medidas diagnósticas ante una sospecha de sepsis o extracción de hemocultivos.

El tratamiento antimicrobiano del paciente con sospecha de sepsis es empírico y dirigido según el foco sospechado. Sin embargo, se conoce mal si

se prescribe de manera automática después de la extracción de hemocultivos.

El impacto que los especialistas en Enfermedades Infecciosas y/o Microbiólogos Clínicos pueden tener en el diagnóstico de bacteriemia y uso de tratamiento antibiótico ha sido estudiado previamente. Sin embargo, no encontramos en la literatura estudios que hablen del impacto que puede tener el consejo diagnóstico y terapéutico en la alerta precoz de sepsis por parte de dichas especialidades. Esto justifica, a nuestro entender, la realización de un estudio que valore el impacto que puede tener el consejo generalizado por parte del Microbiólogo Clínico.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

1. Valorar el conocimiento de sepsis del personal médico y de enfermería que atiende a pacientes cuyos hemocultivos acaban de ser enviados al Servicio de Microbiología.

2. Evaluar si se han llevado a cabo, antes de la llamada telefónica, las medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas a juicio de un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.

3. Valorar la necesidad de consejo diagnóstico y terapéutico de sepsis por parte del personal médico.

4. Medir el impacto diagnóstico de una intervención precoz de sepsis realizada por un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.

5. Medir el impacto terapéutico de una intervención precoz de sepsis realizada por un entrevistador médico del Servicio de Microbiología.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo. Durante el período de recogida de datos se procedió cada mañana, mediante un programa electrónico, a la randomización de todos los pacientes con hemocultivos recibidos en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Los hemocultivos fueron recogidos de lunes a viernes, de 9 a 15 horas. La elección del horario matutino se debió a varios motivos: 1) permitió contactar mejor con médico y enfermera a cargo del paciente; 2) se pudo intervenir con mayor rapidez, ya que se conocía el horario aproximado de extracción y pudo contactarse directamente con el médico responsable que los había solicitado; 3) permitió evitar el contacto con médicos de guardia.

5.2 Período de estudio

El estudio de campo se realizó entre los meses de agosto y diciembre del año 2012.

5.3 Lugar de estudio

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón es un centro de referencia para el manejo de pacientes con patologías de elevada complejidad. Atiende aproximadamente a 715.000 habitantes y dispone de unas 1.500 camas, aproximadamente. Las encuestas fueron realizadas a los profesionales que trabajan en cualquiera de los Servicios médico-quirúrgicos del Hospital.

5.4 Selección de la población a estudio

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con hemocultivos recibidos en el Servicio de Microbiología entre las 9 y 15 horas del mismo día.
- Pacientes mayores de 18 años de edad, independientemente del Servicio de procedencia de los hemocultivos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Todos aquellos hemocultivos de pacientes con un resultado positivo significativo previo en los últimos días y que no tengan un hemocultivo posterior negativo.
- Hemocultivos de pacientes que siguen ingresados en el mismo servicio y ya se ha realizado la entrevista previamente.

5.5 Definición de los grupos a estudio

Grupo A (definición de CASOS):

- Grupo de intervención: grupo de pacientes respecto de los cuales se intentó un contacto telefónico y posterior realización de la entrevista con médico y enfermera responsables.
(ANEXO 1)
- Se completaron las variables clínico-epidemiológicos así como su seguimiento hasta el alta o *exitus*. Se recogieron los datos

de la situación clínica alcanzada durante la extracción de hemocultivos.

Grupo B (definición de CONTROLES):

- Grupo de pacientes respecto de los cuales no se intentó un contacto telefónico y posterior realización de la entrevista con médico y enfermera responsables.
- Se recogieron las variables clínico epidemiológicas así como su seguimiento hasta el alta o *exitus*. No se recogieron los datos de la situación clínica alcanzada durante la extracción de hemocultivos.

5.6 Realización de la encuesta

Se recogieron el nombre y apellido de la persona que realiza la entrevista, así como su categoría dentro del Servicio de Microbiología, distinguiendo entre Residente, Adjunto o Jefe de sección/o Jefe de servicio. El responsable de la entrevista dejaba constancia de la fecha en la que se habían recibido los hemocultivos. Se recogieron las variables y datos detallados a continuación:

Variables clínicas

Datos Demográficos: iniciales del nombre y apellido, edad, sexo, número de historia clínica, fecha de ingreso hospitalario, Servicio responsable del ingreso (Médico, Oncológico, Quirúrgico, Cuidados Intensivos adultos, Reanimación), especificación del Servicio de ingreso (por

códigos), cama y teléfono de contacto (que corresponde a la central de enfermería de ese Servicio). La mayoría de esta información fue recabada tras la revisión de las historias, y aunque incluida en el protocolo, no fue objeto de preguntas al facultativo.

Aproximación telefónica

Se inició la entrevista telefónica llamando al número de teléfono del control de enfermería correspondiente con la cama del paciente. Se realizaron hasta tres intentos telefónicos para poder localizar a cada uno de los profesionales. Si tras esos intentos no se podía establecer contacto, se dejaba constancia del intento en la entrevista. Si, por el contrario, se establecía contacto con un interlocutor válido, se registraba la hora en la que se inició la llamada, la hora en que se lo contactó, número de intentos telefónicos para la realización de la encuesta y número de personas contactadas hasta localizar a la enfermera y/o médico responsable del paciente. Estos datos se recogieron tanto para el médico como para la enfermera. A modo de resumen, el entrevistador debía elegir entre alguna de estas opciones acerca del contacto telefónico: 1) Médico y enfermera responsables del paciente; 2) Sólo al médico responsable del paciente; 3) Sólo a la enfermera responsable del paciente; 4) Médico no responsable del paciente; 5) Enfermera no responsable del paciente; 6) Otras.

Entrevista telefónica a enfermería

Se realizó una presentación protocolizada con la explicación de la encuesta a la enfermera responsable del paciente. Se le preguntó si estaba

dispuesta a participar en el estudio y se le pidió que tuviera a mano la hoja de enfermería para poder responder a las preguntas. A la enfermería se le realizaron preguntas relativas a los hemocultivos extraídos en el paciente (hora de extracción, motivo y persona que los solicitó), prescripción de tratamiento antibiótico, valores de tensión arterial, temperatura corporal y frecuencia cardíaca más próximas a la extracción de hemocultivos. Finalmente se le preguntó si creía que su paciente estaba séptico. Si la enfermera lo aceptaba, se le enviaba información sobre sepsis para que compartiera con su equipo de trabajo. Para los detalles de la entrevista a enfermería ver **Anexo 1**.

Entrevista telefónica al médico

Se realizó una presentación protocolizada con la explicación de la encuesta al médico responsable del paciente. Se le preguntó si estaba dispuesto a participar en el estudio. Se dejaba constancia de la categoría del facultativo y su especialidad. Si aceptaba la entrevista, se le pedía un breve resumen del cuadro clínico actual del paciente y se le realizaron preguntas relativas a los SRIS que el paciente padecía al momento de la extracción de hemocultivos, probable foco de la infección, pruebas complementarias realizadas (pruebas bioquímicas, test microbiológicos y pruebas de imagen), tratamiento antimicrobiano y evolución (ingreso en UCI o no). Se le preguntó si creía que su paciente estaba séptico. Si el médico lo aceptaba, se le enviaba información sobre sepsis para que compartiera con su equipo de trabajo. Para los detalles de la entrevista telefónica al médico ver **Anexo 1**.

Consejo microbiológico y de tratamiento

Al finalizar la entrevista, se realizaron recomendaciones al médico entrevistado sobre pruebas diagnósticas de imagen, microbiológicas y bioquímicas y sobre manejo en tratamiento antimicrobiano según el foco sospechado como se detalla a continuación:

Consejo Diagnóstico

El entrevistador constató si el médico entrevistado necesitaba o no consejo diagnóstico y si era o no receptivo para aceptar dicho consejo. En el caso de que el entrevistador aconsejase pruebas bioquímicas, debía marcar con una cruz una de las siguientes opciones: 1) PCR, 2) Creatinina y urea, 3) Coagulación, 4) Bilirrubina, 5) Hemograma, 6) Niveles de lactato, 7) PCT. Finalmente, se dejaba constancia del número de pruebas bioquímicas recomendadas.

Si el entrevistador aconsejaba pruebas microbiológicas, debía marcar con una cruz una de las siguientes opciones: 1) Urocultivo, 2) Espudo, 3) Coprocultivo, 4) Toxina *C. difficile*, 5) Ex herida/S. grupo A, Biopsia, 6) Antigenuria para *Legionella* spp. y neumococo, 7) Colecciones abdominales, 8) Cultivo punta catéter, 9) LCR, 10) Otros (especificar). Se dejó constancia del número de pruebas microbiológicas recomendadas.

Si el entrevistador aconsejaba pruebas de diagnóstico por imagen, debía marcar una de las siguientes opciones: 1) Rx. tórax, 2) Rx. abdomen, 3) Eco abdominal, 4) Eco genitourinaria, 5) Eco piel y partes blandas, 6) TAC abdominal, 7) TAC SNC, 8) TAC torácico, 9) Otros (especificar). Se dejó constancia del número de pruebas de diagnóstico por imagen aconsejadas.

Consejo de manejo terapéutico

El entrevistador dejó constancia si el médico entrevistado necesitaba o no consejo de manejo terapéutico; también si era o no receptivo para aceptar consejo sobre manejo de pacientes sépticos. Los tipos de consejos terapéuticos fueron los siguientes: 1) Se recomienda iniciar tratamiento empírico; 2) Se recomienda modificar tratamiento empírico; 3) Se recomienda finalizar tratamiento empírico. En el caso de recomendar modificar el tratamiento antibiótico empírico, el entrevistador debía seleccionar una de las siguientes opciones: 1) Se amplía cobertura para Gram +; 2) Se amplía cobertura para Gram -; 3) Se reduce cobertura para Gram +; 4) Se reduce cobertura para Gram -; 5) Se amplía cobertura para ambos microorganismos; 6) Se reduce cobertura para ambos microorganismos.

Si se realizaban recomendaciones de tratamiento antifúngico, el entrevistador debía seleccionar alguna de las siguientes opciones: 1) Se añade tratamiento antifúngico; 2) Se retira tratamiento antifúngico; 3) Se modifica tratamiento antifúngico. Si lo creía necesario, y como consecuencia de la complejidad del caso o por la dificultad para hacer las recomendaciones por vía telefónica, el entrevistador podía enviar una interconsulta con el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas o recomendar que se contacte con la Unidad de Cuidados Intensivos para la evaluación del paciente. En el caso de que se realizaran recomendaciones distintas a las mencionadas previamente, éstas debían constar en el protocolo en el espacio correspondiente para otras recomendaciones.

Satisfacción del médico sobre la entrevista

Al terminar la entrevista, si el médico lo aceptaba se le enviaba información sobre sepsis para que compartiera con su equipo de trabajo. Para conocer el nivel de satisfacción de la entrevista, se pidió al médico entrevistado que la puntuara de 0 (nada útil) al 10 (muy útil), basándose en la utilidad de la misma, los consejos para el manejo de la sepsis y en el tiempo dedicado a realizarla. Se dejaba un espacio para que el entrevistador escribiese cualquier observación que considerase relevante y conveniente.

Datos clínicos, evolución y tratamiento a completar al alta o fallecimiento del paciente

Los siguientes datos se recogieron tanto en el grupo control como en el de casos, excepto los criterios de SRIS y sepsis que sólo se completaron en el **Grupo A (Casos)** con el objeto de compararlos con la opinión del médico y enfermero/a entrevistados:

- *Criterios de McCabe y Jackson* [194]: clasificación de la gravedad de la enfermedad de base en: rápidamente fatal (muerte esperada en menos de 1 mes-score 3), últimamente fatal (muerte esperada dentro de los 5 años-score 2) y no fatal (score 1)
- *Índice de Comorbilidad de Charlson modificada* [195], que incluía las siguientes enfermedades de base: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, diabetes, enfermedad cerebro vascular, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, colagenosis, enfermedad ulcerosa, hepatopatía leve, hemiplejía, nefropatía moderada/grave, diabetes

con repercusión orgánica, tumor sólido, tumor hematológico, hepatopatía moderada/grave, tumor metastásico, SIDA y se añade 1 punto por cada 10 años a partir de los 40 años.

- Se recogieron 3 datos extras: 1) si el paciente tenía un tumor activo, 2) si era trasplantado, y/o 3) si estaba bajo tratamiento quimioterápico y/o radioterapéutico.
- Se recogieron los datos de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de cada paciente del **Grupo A (Casos)** para clasificarlos según situación clínica que presentaban en el momento de extracción de los hemocultivos.

-Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS): presencia de dos o más de los siguientes criterios: 1) fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), 2) taquicardia ($\text{FC}>90$ lpm), 3) taquipnea (>20 rpm), o $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg, 4) leucocitosis (> 12000 leucocitos/mm³) o leucopenia (<4000 /mm³).

-Situación clínica: se determinó la situación clínica del paciente que motivó la extracción de hemocultivos, eligiendo una de las siguientes opciones: 1) No criterios de sepsis, 2) Sepsis, 3) Sepsis grave y 4) Shock séptico.

- *Origen más probable de la infección:* vía urinaria, vía aérea inferior, vía aérea superior, abdominal, piel y partes blandas, endovascular/CVC, desconocido, otros focos.
- *Adquisición* (nosocomial, relacionada con la asistencia sanitaria, comunitaria). La adquisición relacionada con la asistencia sanitaria incluía las siguientes variables: a) Hospitalización por más de 2 días

en los últimos 90 días, b) Pacientes procedentes de asilos y residencias de ancianos, c) Hospitalización a domicilio, d) Diálisis crónica en los últimos 30 días, e) Cura de herida en domicilio.

- *Utilización de recursos bioquímicos, de diagnóstico por imagen y microbiológicos dentro de las 72 horas posteriores a la extracción de hemocultivos.* Se registraron tipo y número de tests bioquímicos, pruebas microbiológicas y técnicas de diagnóstico por imagen realizadas. En el **Grupo A (Casos)**, se dejaba constancia si se habían seguido o no las recomendaciones sugeridas y si estas habían sido adoptadas de forma total o parcial. Se registró el número de hemocultivos, y en el caso de ser positivos, el microorganismo aislado, si era un posible contaminante y si la bacteriemia era polimicrobiana o monomicrobiana.
- Se completó el tratamiento antibiótico recibido tras la extracción de hemocultivos, registrando Dosis Diaria Prescrita (DDPs) de cada antibiótico, antifúngico y/o antiviral utilizado; días totales de antimicrobiano recibidos (con fecha de inicio y fecha de fin) y vía de administración.
- *Evolución:* Necesidad de ingreso en UCI (fecha de ingreso y fecha de alta). Fecha de alta hospitalaria. a) Causa del alta: 1) Curación, 2) Mejoría, 3) *Exitus* 4) Desconocido 5) Todavía ingresado a los 30 días posteriores a la extracción de HC. Motivo de alta. *Exitus* relacionado o no al episodio.

5.7 Procesamiento de los hemocultivos

El estudio se realizó con los frascos de hemocultivos del sistema BACTEC 9240 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, Maryland, USA). Los hemocultivos fueron procesados en el área de Hemocultivos del Servicio de Microbiología del HGUGM, por medio del sistema automatizado BACTEC 9240 para su incubación [111]. Este sistema se basa en la detección del CO_2 producido por el metabolismo del microorganismo al crecer en el medio de cultivo. El CO_2 reacciona con un material fluorescente situado en el fondo del frasco de hemocultivo, lo que modula la cantidad de luz que es absorbida por el sensor. Los fotosensores del aparato miden el nivel de fluorescencia, que se corresponde con la cantidad de CO_2 producida por el microorganismo. Esta medida es interpretada por el sistema de acuerdo con los parámetros positivos pre-programados. Los frascos de hemocultivos interpretados como positivos son procesados para la tinción de Gram, cultivos y antibiograma previo. Una vez realizada la tinción de Gram y debidamente interpretada, se procede a una llamada telefónica a los clínicos responsables del paciente, aportándoles esta información. Los cultivos de sangre se realizan en placas de agar sangre, agar chocolate, agar brucella y en el caso de observarse levaduras, en Chrom-agar. Luego, las placas de agar sangre se incuban en una estufa a 35°C , en atmósfera aerobia. Las placas de agar chocolate y anaerobias, se introducen en ambiente de 5% de CO_2 , y anaerobiosis respectivamente, y se incuban en la estufa a 35°C . Además se realiza un antibiograma previo, dependiendo del microorganismo observado en el Gram realizado previamente. Las placas de agar sangre y los antibiogramas previos fueron leídos a las 24 horas de incubación, mientras que el agar chocolate y la placa de brucella a las 48 horas. Tras el aislamiento, en el caso de bacterias, se envía a Microscan para la

identificación y sensibilidad definitiva del microorganismo. La identificación de los microorganismos se efectúa por microdilución en caldo según técnicas estándar y los tests de sensibilidad según los criterios de la Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) [196]. Los hongos son derivados al laboratorio de Micología para su identificación y archivo.

5.8 Definiciones

Hemocultivo (siempre referido a un set de cultivos): volumen de sangre obtenido bajo condiciones asépticas, que se inocula en 1 o más botellas para aislamiento microbiológico

Bacteriemia significativa: Aislamiento de un microorganismo en una o más botellas de hemocultivos con significado clínico.

Bacteriemia polimicrobiana: aislamiento de más de un microorganismo significativo durante un episodio de bacteriemia

Microorganismos contaminantes: los siguientes microorganismos se clasifican como probables contaminantes, a menos que se demuestre que tengan significado clínico: las especies de *Bacillus*, especies de *Corynebacterium* (excepto *Corynebacterium jeikeium*), especies de *Lactobacillus* y *Propionibacterium* spp. *Stafilococcus coagulasa negativo*, o *Streptococcus* del grupo viridans y *Clostridium perfringens* se consideran probables agentes patógenos sólo si se recuperaron en por lo menos 2 muestras extraídas de sitios de punción distintos.

Bacteriemia (o fungemia) primaria: aislamiento de un microorganismo en hemocultivos, sin algún foco u origen identificado.

Bacteriemia (o fungemia) secundaria: aislamiento de uno o más microorganismos en hemocultivos, en un paciente con un foco de infección conocido.

Se definió SRIS, sepsis, sepsis grave, shock séptico según las definiciones del Consenso de 1992 [1]:

- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):* presencia de dos o más de los siguientes criterios: a) Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; b) Frecuencia cardíaca >90 lpm; c) Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/ minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg, d) Más de 12000 leucocitos/ mm^3 , $<4,000$ / mm^3 , o $>10\%$ de células inmaduras (cayados).
- *Sepsis:* SRIS debido a una infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.
- *Sepsis grave:* sepsis asociado a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración del nivel de conciencia) o hipotensión.
- *Shock séptico:* sepsis con hipotensión que persiste a pesar de la administración adecuada de fluidos, acompañado de alteraciones de la perfusión tisular.
- *Hipotensión debida a la sepsis:* presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.

En los casos en los que no se disponía de la frecuencia respiratoria o los valores de PaCO_2 pero el paciente tenía una sospecha clínica de infección o

confirmación microbiológica junto con temperatura corporal $>$ a 38°C se lo clasificó como probable sepsis.

Tratamiento empírico adecuado: tratamiento antibiótico administrado antes de saber la sensibilidad definitiva del microorganismo, efectivo contra el microorganismo aislado.

Tratamiento definitivo: tratamiento antibiótico administrado tras saber la sensibilidad del microorganismo.

Mortalidad relacionada: muerte ocurrida durante el período del tratamiento no atribuible por otra causa.

Adquisición de la infección: fue considerado de origen comunitario si los hemocultivos se obtuvieron en las primeras 48 hrs tras el ingreso. Si los hemocultivos se obtuvieron 48hs después del ingreso se lo clasificó como origen hospitalario. Se definió el origen de la infección relacionado a la asistencia sanitaria según los criterios del CDC [102].

Seguimiento de recomendaciones de forma parcial: no se solicitan todas las pruebas recomendadas, pero si algunas de ellas.

Seguimiento de recomendaciones de forma total: se solicitan todas las pruebas recomendadas.

5.9 Análisis estadístico

Los datos se introdujeron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico de IBM SPSS, versión 19.0 (Chicago, Illinois, USA). Las variables cuantitativas se expresaron como la media y su desviación estándar cuando su distribución era normal y en su defecto como

la mediana y su recorrido intercuartílico cuando no se distribuyeron normalmente. La comprobación de la no normalidad se realizó aplicando el test de Kolmogoro-Smimov. Para comparar las medias de las variables cuantitativas se utilizó una T de student cuando la variable se distribuía normalmente y la prueba "U" de Mann-Whitney cuando las variables continuas no eran normales. El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba "Chi" cuadrado de Pearson, excepto cuando el número de alguno de los grupos sea menor de 5, en cuyo caso se aplicó la prueba exacta de Fischer. Los gráficos que se presentan fueron realizados mediante el programa Excel y el programa estadístico GraphPad Prism versión 6.03 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

5.10 Aspectos éticos y protección de datos

5.10.1 Comité Ético de Investigación Clínica

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y se obtuvo la dispensa de la obtención de un consentimiento informado por escrito de los pacientes incluidos en el estudio. El estudio también fue aprobado por la Agencia Española del medicamento.

5.10.2 Protección de datos

Se guardaron todas las normas de seguridad y confidencialidad propias para este tipo de estudios. El anonimato del paciente se ha mantenido en todo momento por parte del investigador, quien asignó un

código a cada paciente, que se correspondió a su vez con el número de reclutamiento correlativo.

La entrevista que se les realizó a los profesionales sanitarios fue totalmente anónima.

5.11 Envío de información sobre sepsis

Si los facultativos (médicos y enfermeros) lo aceptaban, se les enviaba información relacionada con la sepsis y su diagnóstico precoz para que compartieran con su equipo de trabajo. Esta información se envió mediante correo interno, correo electrónico o en forma personal. La información enviada está compuesta por 3 ANEXOS:

1. **ANEXO 2:** Carta de agradecimiento por la participación en este estudio y por la aceptación de envío de información a nombre del Dr. Emilio Bouza. En esta carta figura la fecha en la que se envió la información y el contenido de la información adjunta.
2. **ANEXO 3:** Tríptico de sepsis realizado por la Comisión de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. En este tríptico se resumen las medidas de manejo de los enfermos sépticos y los tratamientos antimicrobianos empíricos dependiendo del foco sospechado.
3. **ANEXO 4:** "Checklist" para la ayuda en el diagnóstico precoz de sepsis, diseñado por el Servicio de Microbiología del Hospital Marañón. Por medio de una sencilla elección de casilleros, el médico y/o enfermera/o pueden sospechar si se encuentran frente a un caso de probable sepsis y de esta manera tomar las medidas adecuadas para su diagnóstico precoz.

Cuando la información fue enviada por correo interno o personalmente se adjuntaron 6 copias del ANEXO 3 y 6 copias del ANEXO 4 acompañados de la hoja de agradecimiento (ANEXO 2).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Pacientes incluidos en el estudio y características generales

Lugar y tiempo de estudio

El estudio fue realizado desde el mes de agosto del año 2012 hasta el mes de diciembre del mismo año. Se realizaron entrevistas telefónicas al personal de enfermería y médico de distintos Servicios médicos y quirúrgicos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Madrid. Se excluyeron los pacientes pediátricos.

Proceso de randomización

Se incluyeron 300 pacientes en el estudio. Mediante un proceso de randomización se crearon dos grupos: el **Grupo A (casos)**, con 150 pacientes, en el que se intentó realizar un contacto telefónico y posterior realización de una entrevista a la enfermera/o y médico responsables del mismo; y el **Grupo B (controles)**, donde se incluyeron 150 pacientes en los que no se realizó entrevista al personal sanitario (ver Figura 1).

Datos demográficos y clínicos en ambos grupos

El 63,7% de los pacientes analizados eran varones, con una mediana de edad de 69 (RIQ 52-79) años y una mediana del índice de Charlson de 5 (RIQ 3-7). La mayoría de los pacientes se encontraban ingresados en Servicios Médicos (68,7%). En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y los datos clínicos de todos los pacientes que se incluyeron

en el estudio. Ambos grupos fueron similares en términos de características demográficas y clínicas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de ambos grupos.

Características	Total N= 300(%)	Grupo A N= 150(%)	Grupo B N=150(%)	P
Edad , años (mediana, RIQ)	69,52-79	67, 53-79	66,52-81	0,41
Sexo				
Hombres	191(63,7)	91(60,7)	100(66,7)	0,28
Servicio Ingreso				
Médico	206(68,7)	98(65,3)	108(72)	0,21
Oncológico	17(5,7)	11(7,3)	6(4)	0,21
Quirúrgico	29(9,7)	14(9,3)	14(9,3)	1,00
Cuidados Intensivos ¹	48(16)	27(18)	22(14,7)	0,43
Estadio McCabe and Jackson				
Rápidamente mortal	2(0,7)	2(1,3)	0	0,49
Últimamente mortal	29(9,7)	15(10)	14(9,3)	0,84
No mortal	269(89,7)	133(88,7)	136(90,7)	0,56
Índice Charlson (mediana, RIQ)	5, 3-7	5,3-7	5,3-7	0,93
Condiciones de base				
Ninguna	32(10,7)	16(10,7)	16(10,7)	1,00
Infarto agudo de miocardio	33(11)	15(10)	18(12)	0,58
Insuficiencia cardíaca	37(12,3)	17(11,3)	20(13,3)	0,59
Enfermedad vascular periférica	31(10,3)	13(8,7)	18(12)	0,34
Diabetes mellitus	48(16)	26(17,3)	22(14,7)	0,52
Tumor sólido	56(18,7)	30(20)	26(17,3)	0,55
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	37(12,3)	23(15,3)	14(9,3)	0,11
Accidente cerebro vascular	24(8)	13(8,7)	11(7,3)	0,67
Hepatopatía leve	13(4,3)	7(4,7)	6(4)	0,77
Enfermedad ulcerosa	13(4,3)	6(4)	7(4,7)	0,77
Colagenosis	9(3)	4(2,7)	5(3,3)	1,00
Neoplasia hematológica	19(6,3)	9(6)	10(6,7)	0,81
Demencia	21(7)	13(8,7)	8(5,3)	0,25
VIH	11(3,7)	6(4)	5(3,3)	1,00
Diabetes con repercusión orgánica	19(6,3)	10(6,7)	9(6)	0,81
Hepatopatía grave	27(9)	14(9,3)	13(8,7)	0,84
Tumor metastásico	14(4,7)	9(6)	5(3,3)	0,27

Otras condiciones de base	14(4,7)	7(4,7)	7(4,7)	1,00
Trasplante órgano sólido	50(16,7)	30(20)	20(13,3)	0,12
Tumor activo	34(11,3)	20(13,3)	14(9,3)	0,27
Tratamiento con QT/RT actual				
Adquisición				
Comunitaria	116(38,7)	55(36,7)	61(40,7)	0,47
Nosocomial	122(40,7)	70(46,7)	52(34,7)	0,03
RASS*	62(20,7)	25(16,7)	37(24,7)	0,08
Posibles foco				
Urinario	44(14,7)	22(14)	23(15,3)	0,74
Respiratorio	97(32,3)	49(32,7)	48(32)	0,90
Abdominal	69(23)	38(25,3)	31(20,7)	0,33
Piel, partes blandas y óseo	13 (4,3)	5(3,3)	8(5,3)	0,39
SNC	5(1,7)	1(0,7)	4(2,7)	0,37
Endovascular	13(4,3)	7(4,7)	6(4)	0,77
Desconocido	37(12,3)	16(10,7)	21(14)	0,38
Otros	4(1,3)	3(2)	1(0,7)	0,62
No infeccioso	6(2)	6(4)	0	0,03
Herida quirúrgica	8(2,7)	3(2)	5(3,3)	0,72
Prótesis	4(1,3)	1(0,7)	3(2)	0,62

*RASS: Relacionado con la asistencia sanitaria

¹**Cuidados Intensivos incluye:** Unidad de cuidados intensivos de adultos (UCI), Reanimación (REA), Unidad de cuidados postquirúrgicos cardíacos (UCP), Unidad coronaria (UC), Área de alta dependencia (ADA)

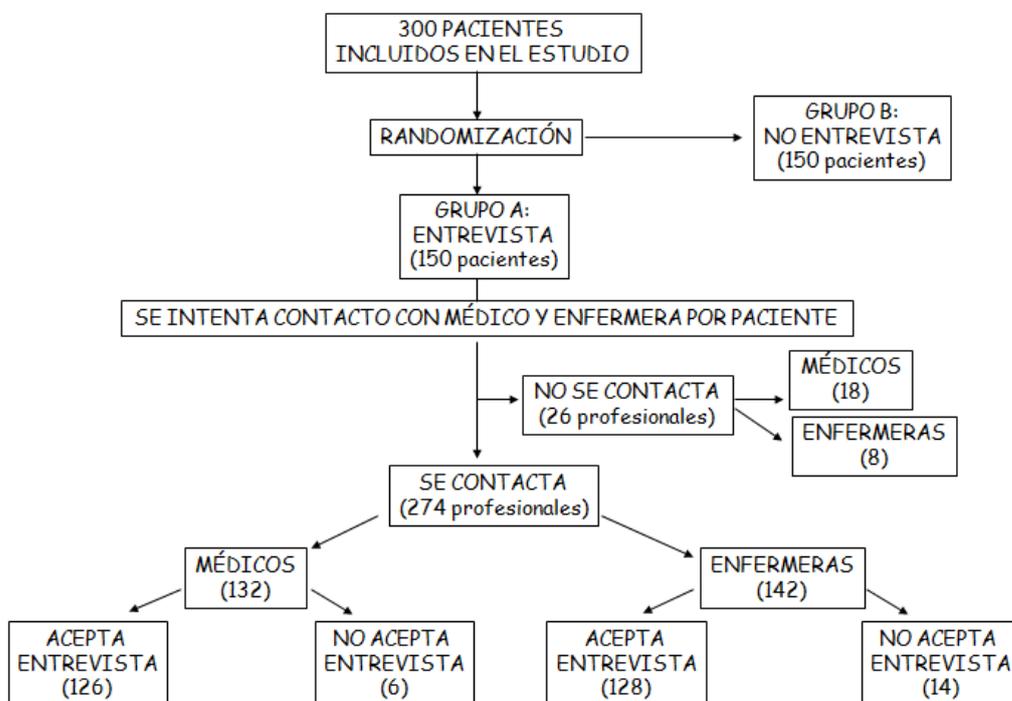
6.2 Entrevista telefónica

Participación en el estudio y aproximación telefónica

Las encuestas fueron realizadas por un médico especialista en Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. En el Grupo A se logró establecer contacto con 274 (91,3%) profesionales sanitarios, de los cuales 254 (92,7%) aceptaron realizar la entrevista. Veinte no aceptaron la entrevista: 11 (10 enfermeras frente a 1 médico) por haberla realizado previamente y los 9 restantes (4 enfermeras frente a 5 médicos) por otros motivos no explicados al entrevistador. Treinta y ocho profesionales (20 enfermeras y 18 médicos) aceptaron realizar la entrevista en más de una

oportunidad. No se logró establecer contacto con 26 (8,7%) de los profesionales (8 enfermeras y 18 médicos). De los 18 médicos que no se localizaron, 7 eran de Servicios Médicos, 6 de Unidades de Cuidados Críticos (4 pertenecían a UCI adultos, 1 Reanimación, 1 Unidad coronaria), 4 de Servicios Quirúrgicos y 1 de Servicios Oncológicos.

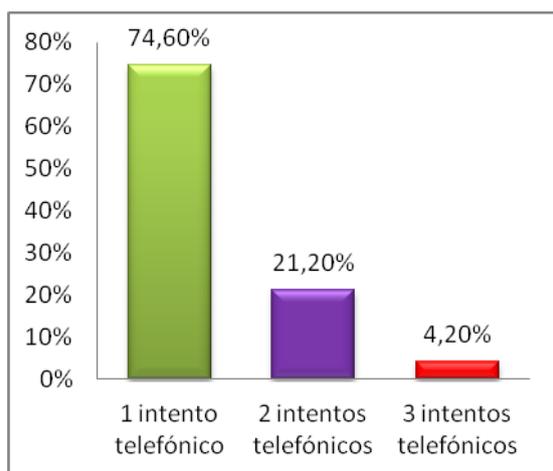
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de randomización y participación en el estudio.



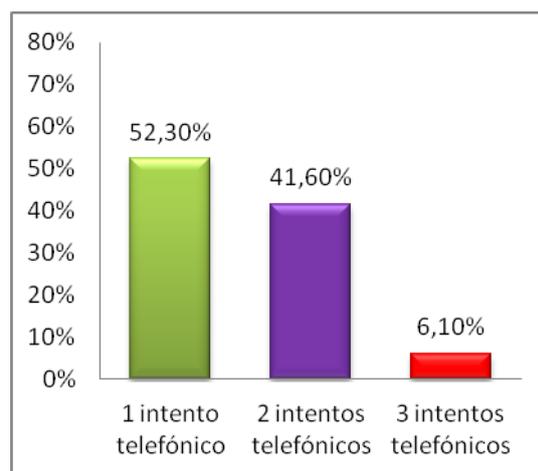
El número de intentos telefónicos hasta contactar con un interlocutor válido así como el número de personas que se contactaba hasta llegar a dicho interlocutor se muestran en los Gráficos 1 y 2 respectivamente. En

estos gráficos se separa por profesionales de enfermería (Gráficos 1.A y 2.A) y profesionales médicos (Gráficos 1.B y 2.B).

Gráfico 1. Número de intentos telefónicos hasta localizar a enfermería (A) y al médico (B)

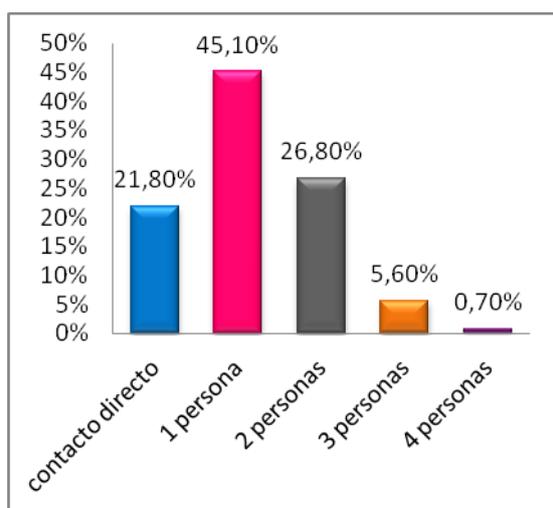


(A) Enfermería

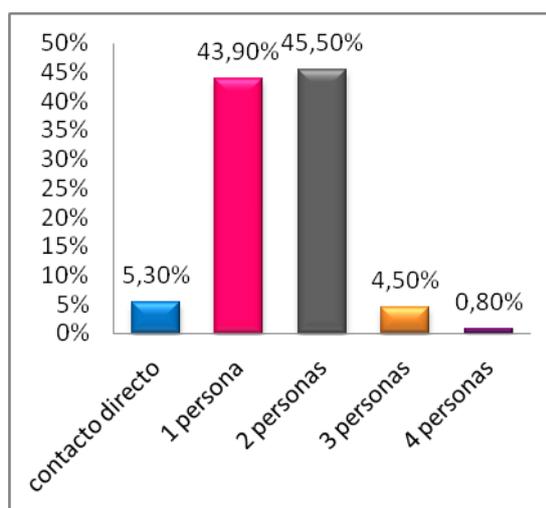


(B) Médico

Gráfico 2. Número de personas que se contacta antes de establecer contacto con un interlocutor enfermero/a (A) o médico válido (B)



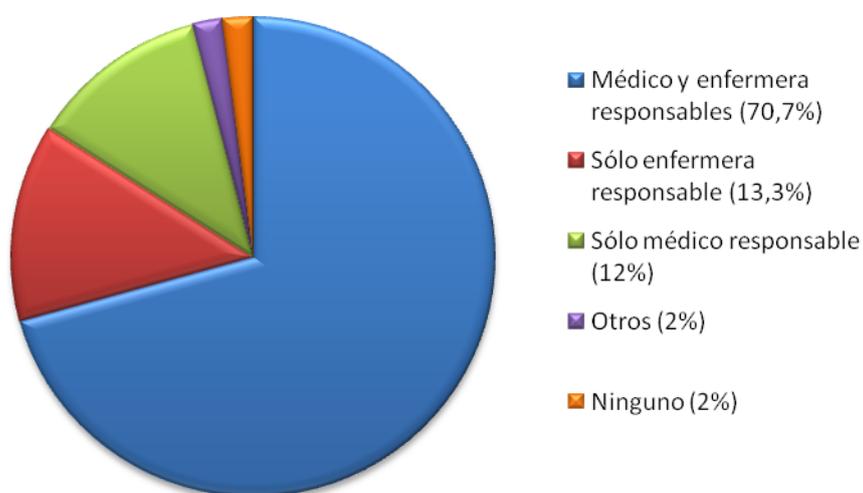
(A) Enfermería



(B) Médico

Los profesionales a los que les realizó la entrevista se muestran en el Gráfico 3. En la mayoría de los casos (70,7%) se pudo realizar la entrevista a la enfermera y al médico responsables de un mismo paciente. En un porcentaje menor se realizó la entrevista sólo a la enfermera (13,3%) o al médico (12%).

Gráfico 3. Orden de realización de la entrevista a los profesionales.



Otros incluye: sólo enfermera no responsable del paciente (1), enfermera responsable, médico no responsable del paciente (1), enfermera no responsable, médico responsable del paciente (1).

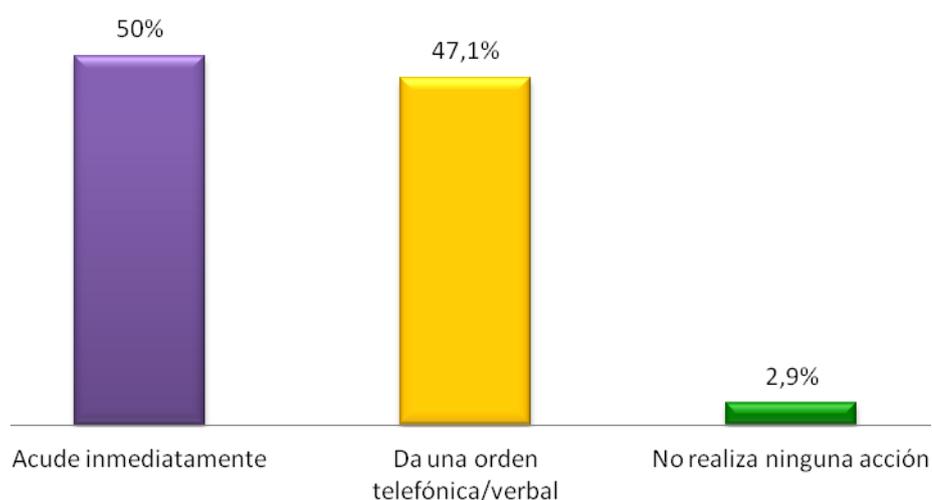
Entrevista a enfermería

Un total de 128 enfermeras aceptaron realizar la entrevista. Ciento nueve (85,2%) de ellas ocupaban un cargo fijo en el Servicio donde se las contactó; 19 (14,8%) eran suplentes.

Al preguntarle a enfermería si sabía aproximadamente la hora de extracción de los hemocultivos; un 97,6% respondió afirmativamente dando la hora aproximada, solo 3 enfermeras desconocían la hora de extracción. El motivo principal por el que se extrajeron dichos hemocultivos fue, según la

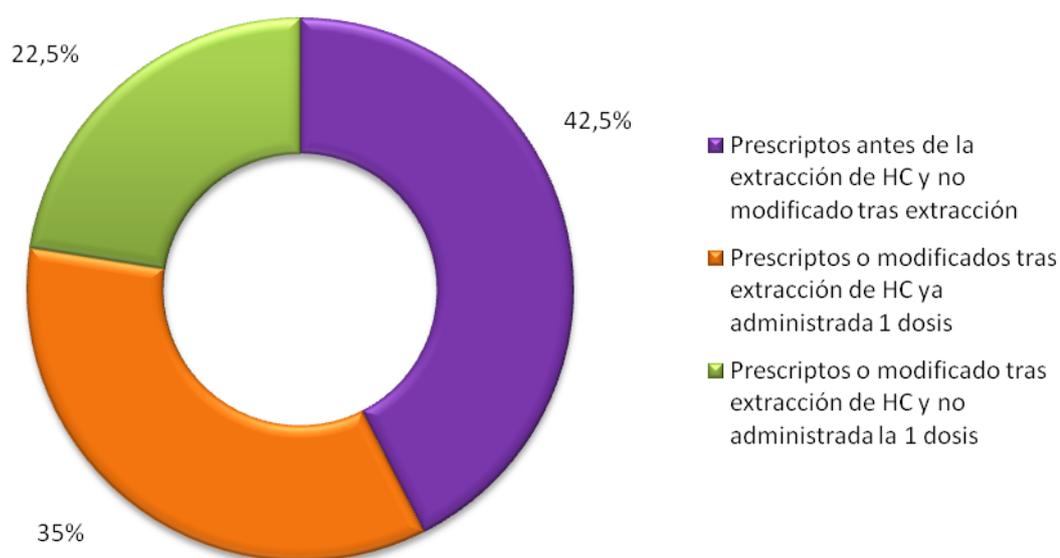
información de enfermería, por sospecha de infección tras evaluación médica en 75 casos (58,6%). En un 41,4%, las razones de la extracción de hemocultivos fueron distintas a la mencionada previamente: por protocolo automatizado de fiebre en 35 casos (27,3%), por sospecha de infección tras evaluación de la enfermería en 8 casos (6,3%) y en otros 8 casos las razones que motivaron la extracción de hemocultivos fueron otras: sospecha de endocarditis infecciosa (3), finalización de tratamiento antibiótico (1), control evolutivo con hemocultivos negativos previos (1), ingreso en UCI (1), protocolo de trasplante (1), imposibilidad de extracción previa (1). Sólo 1 enfermera no sabía el motivo por el que se extrajeron los hemocultivos. Un total de 34 (79,1%) de las enfermeras avisaron al médico responsable de la extracción de los hemocultivos en el caso de que no hubiesen sido extraídos por una indicación médica específica. La respuesta del médico ante la llamada de enfermería se refleja en el Gráfico 4.

Gráfico 4: Respuesta del médico ante la llamada de la enfermería informándole sobre la extracción de hemocultivos sin indicación médica específica.



Según la información de enfermería, en el momento de la entrevista, 80 (62,5%) pacientes tenían prescrito tratamiento antibiótico, 44 (34,4%) pacientes no lo tenían y en 4 casos (3,1%) la enfermería lo desconocía. En el Gráfico 5 se muestran las opciones elegidas por enfermería en el caso de que su paciente tuviese prescrito tratamiento antibiótico al momento de la llamada.

Gráfico 5: Opciones elegidas por enfermería sobre el tratamiento antibiótico que mejor se adapta al paciente.



Como podemos observar en el gráfico, cerca de la mitad de los pacientes (42,5%) tenían prescrito tratamiento antibiótico previo a la extracción de hemocultivos y este no fue modificado posteriormente. En un 57,5% se prescribió o se modificó el tratamiento antibiótico después de la extracción de hemocultivos.

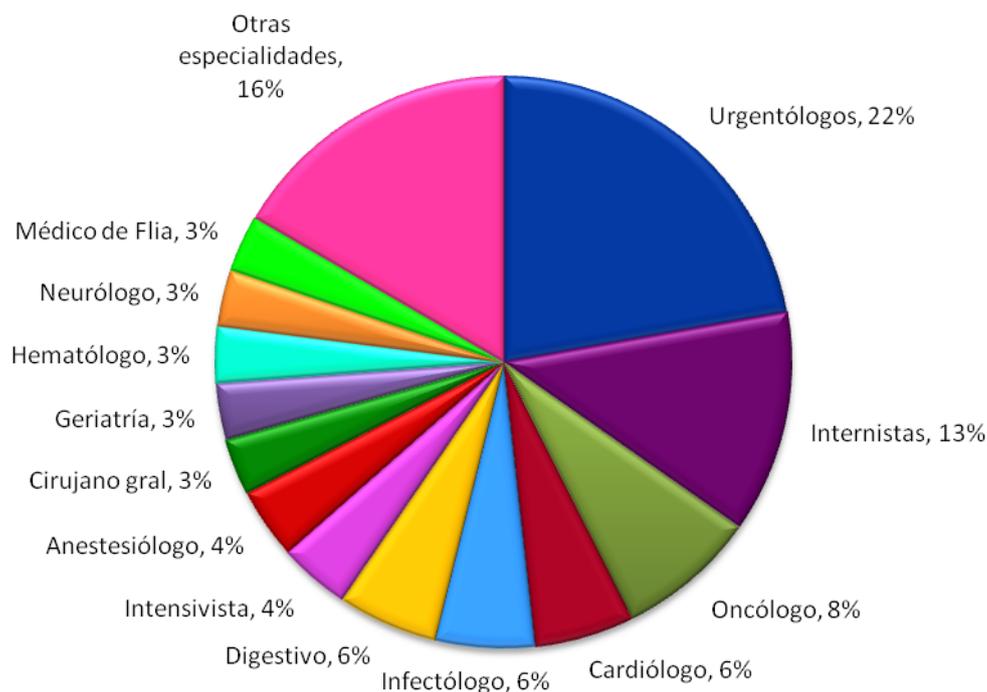
En los 28 casos en los que ya se había administrado la primera dosis (sea por comienzo de tratamiento o modificación del previo) un 96,4% (27 casos) de las enfermeras conocía la hora de administración del antibiótico después de la extracción del hemocultivo. De los pacientes en los que enfermería nos informó la hora de extracción de hemocultivos y la hora de administración del antibiótico (27 pacientes), se calculó una mediana de 30 (RIQ: 15-60) minutos de retraso en la administración del antibiótico.

Ante la pregunta de si pensaban que su paciente estaba séptico en el momento de la extracción de hemocultivos, 67 (51,6%) pensaban que el paciente no lo estaba, 37 (29,7%) enfermeras opinaron que sí y 24 (18,7%) no lo sabían.

Entrevista al médico

Un total de 126 médicos aceptaron realizar la entrevista, de los cuales 66 (52,4%) eran residentes y 60 (47,6%) adjuntos. En un caso no se pudo completar la entrevista porque el médico responsable desconocía al paciente al que se le habían extraído hemocultivos. Las especialidades médicas de los participantes fueron variadas (ver Gráfico 6). Un alto porcentaje de los facultativos entrevistados eran médicos que trabajaban de forma exclusiva en el Servicio de Urgencias. A estos especialistas se los clasificó como "urgentólogos", diferenciándolos así de los internistas, a los que se les hizo la entrevista en otros servicios distintos de la Urgencia.

Gráfico 6: Especialidades médicas de los profesionales entrevistados



Otras especialidades incluye: Cirujano cardíaco(3), Nefrólogo(2), Neurocirujano(2), Neurofisiólogo(2), Médico Laboral(2), Alergiólogo(2), Traumatólogo(1), Cirujano vascular(1), Endocrinólogo(1), Otorrinonaringólogo(1), Psiquiatra(1), Rehabilitador(1), Reumatólogo(1), Onco-Radioterapeuta(1).

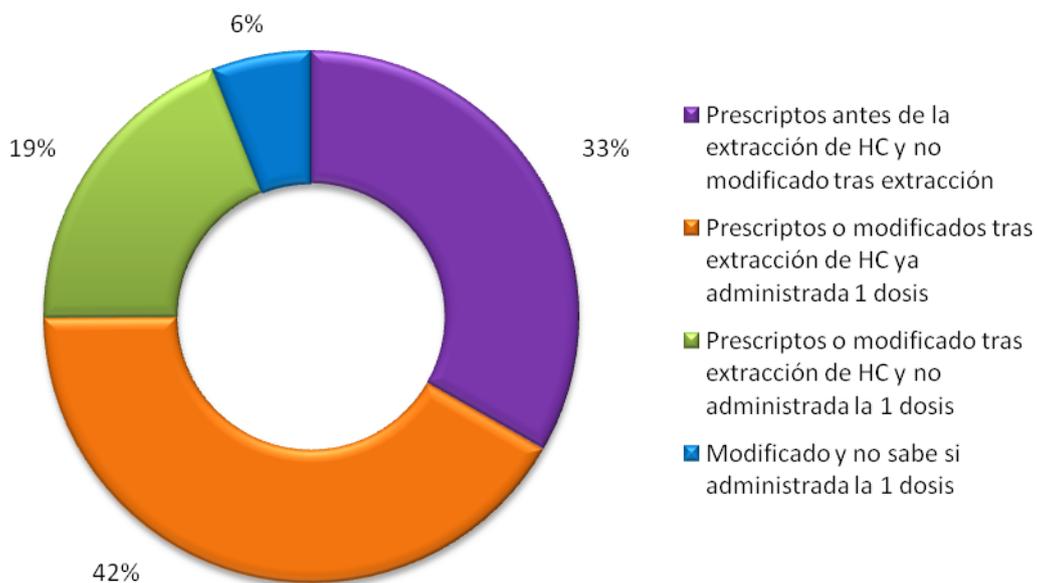
La mayoría de los médicos entrevistados (97,6%) sabían que se le habían extraído hemocultivos al paciente sobre el que se les realizaba la entrevista y sólo tres lo desconocía. En uno de esos casos, como se mencionó anteriormente, no se pudo completar de forma total la entrevista porque el médico desconocía al paciente (había ingresado recientemente a la planta a su cargo y no podía contestar ninguna de las preguntas). Por lo tanto, en el análisis se incluyen 125 entrevistas.

En el momento de la entrevista, un 81,6% de los médicos pensaba que el cuadro que había motivado la extracción de hemocultivos era de causa

infecciosa; un 12% no lo tenía claro en el momento de la llamada y un 6,4% pensaba que no era de origen infeccioso.

Según la información de los médicos, en el momento de la entrevista, 39 (31,2%) pacientes no tenían prescrito tratamiento antimicrobiano, y 2 (1,6%) no lo sabían en el momento de la llamada telefónica. En el Gráfico 7 se muestran las opciones elegidas por los médicos en los 84 (67,2%) casos en los que su paciente tuviese prescrito tratamiento antibiótico al momento de la llamada.

Gráfico 7: Opciones elegidas por los médicos sobre el tratamiento antibiótico que mejor se adapta al paciente.



En los 104 casos en los que se pudo realizar la entrevista a médicos y enfermeras responsables de un mismo paciente, un 13,4% no coincidían en la respuesta de la prescripción del tratamiento antimicrobiano del paciente.

Ante la pregunta de si pensaban que su paciente estaba séptico en el momento de la extracción de hemocultivos, 45 médicos (36%) pensaban que no, 72 (57,6%) opinaron que sí y 8 (6,4%) no lo sabían.

Al personal médico se le pidió que puntuara del 0 al 10 la entrevista basándose si le parecía útil la llamada de alerta y si le incomodaba el tiempo empleado en su práctica clínica diaria. La mediana de puntuación fue de 9 puntos con un rango intercuartílico de 8-10.

Envío de información

Al terminar de realizar la entrevista, se ofreció a todos los profesionales el envío de información sobre sepsis, que incluía un "checklist" de sepsis desarrollado por el Servicio de Microbiología y un tríptico desarrollado por la Comisión de Infecciosas del Hospital Marañón. La aceptación de la información y la forma de envío se reflejan en los Gráficos 8 y 9. Se enviaron aproximadamente 1000 "checklist" y 1000 trípticos para el manejo de sepsis, que fueron repartidos por el personal médico y de enfermería del hospital.

Gráfico 8. Aceptación de recibir información sobre sepsis y compartirla con sus compañeros de trabajo a enfermería (A) y al personal médico (B)

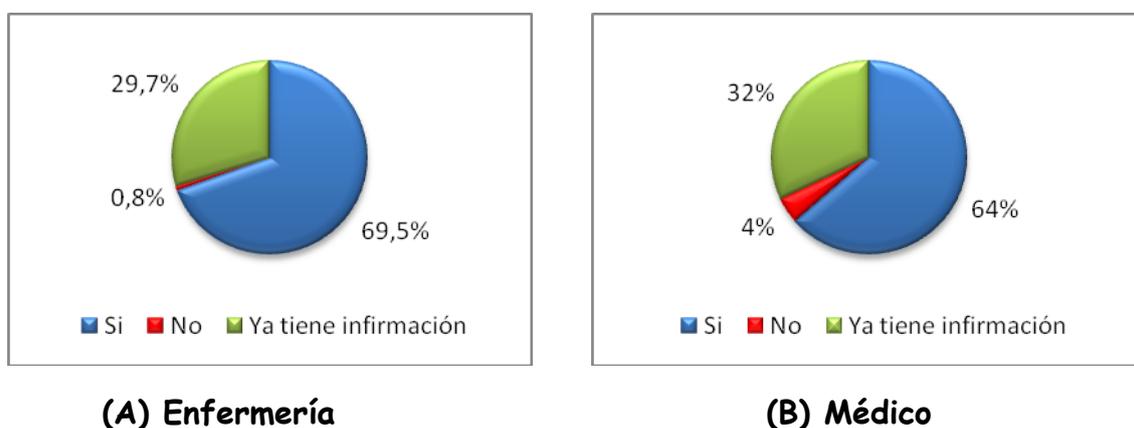
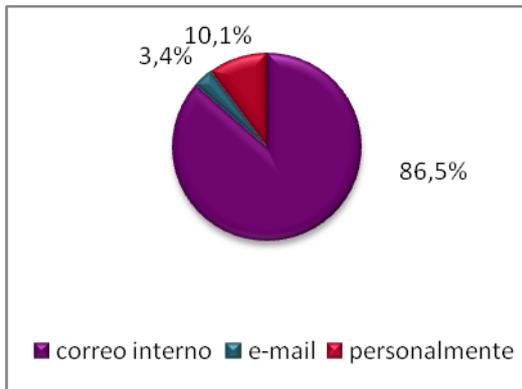
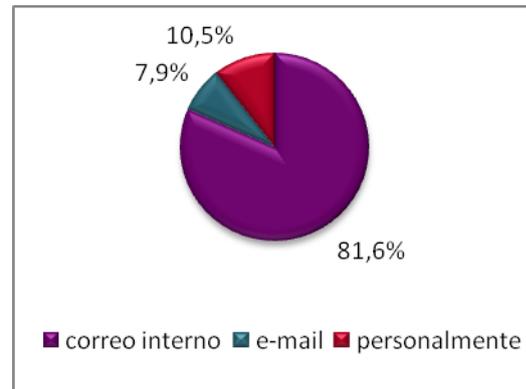


Gráfico 9. Forma de envío de la información a enfermería (A) y al personal médico (B)



(A) Enfermería



(B) Médico

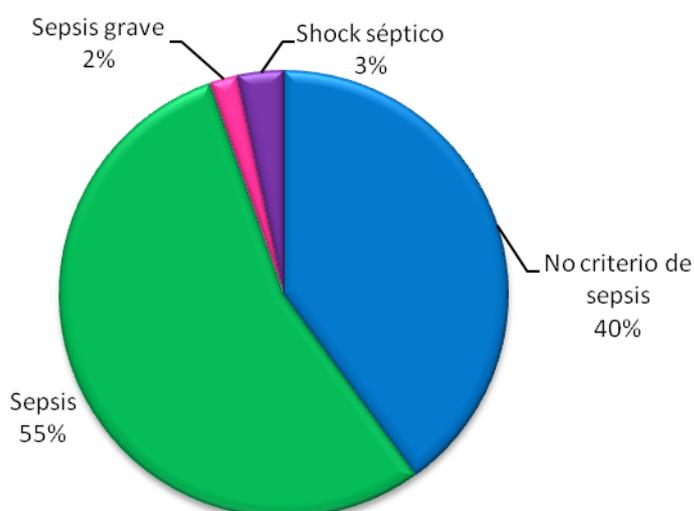
6.3 Evaluación del conocimiento de sepsis en los profesionales sanitarios

Situación clínica alcanzada en el momento de la extracción de hemocultivos.

Se recogieron los datos de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de cada paciente del Grupo A (casos) para clasificarlos según situación clínica que presentaban en el momento de extracción de los hemocultivos. Se clasificó a los pacientes dentro de uno de las siguientes opciones: 1) No criterios de sepsis, 2) Sepsis, 3) Sepsis grave y 4) Shock séptico. En sólo 34 casos (22,7%), el dato de frecuencia respiratoria pudo ser recolectado por la historia clínica o por la información aportada por el médico. En el Gráfico 10 se muestran los resultados.

De los 90 casos que cumplían criterios de sepsis o alguno de sus estadios de mayor gravedad, el 81.1% de los pacientes se encontraban ingresados en Unidades fuera de Cuidados Intensivos.

Gráfico 10. Situación clínica alcanzada en el momento de la extracción de hemocultivos en los pacientes del Grupo A.



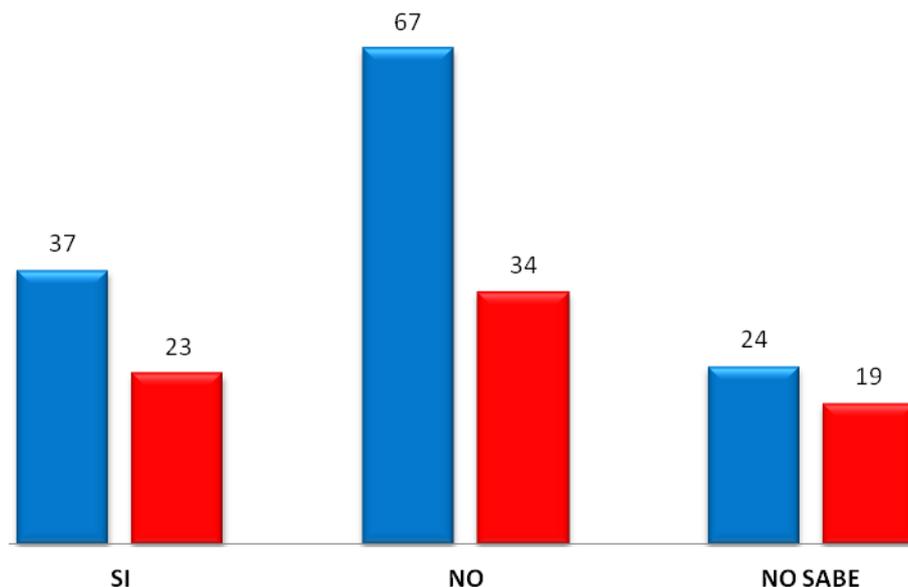
Conocimiento de sepsis del personal médico y de enfermería

En la entrevista se preguntó a ambos profesionales si pensaban que el paciente estaba séptico o no al momento de la extracción de hemocultivos. Los datos recogidos de esta respuesta fueron comparados con la situación clínica de cada paciente en el momento de la extracción de hemocultivos y se muestran en el Gráfico 11 con las respuestas de la enfermería y en el Gráfico 12 con las respuestas de los médicos. En las barras rojas se observa el número de pacientes que cumplían criterios de sepsis o alguno de sus estadios más graves comparándolo con la respuesta del profesional.

Conocimiento de sepsis de la enfermería

En relación con la respuesta de enfermería, en 37 oportunidades afirmaron que el paciente estaba séptico, cuando en realidad 23 pacientes cumplían con los criterios de sepsis. La respuesta de enfermería fue negativa en 67 casos, de los cuales 34 casos cumplían criterios de sepsis. Veinticuatro enfermeras no sabían si su paciente se encontraba séptico; sin embargo, 19 de estos pacientes cumplían con los criterios (ver Gráfico 11).

Gráfico 11. Respuesta de **enfermería** ante la pregunta de si el paciente por el que se le realizaba la entrevista estaba séptico al momento de la extracción de hemocultivos



En azul la respuesta de enfermería y en rojo los casos que realmente cumplían criterios de sepsis. Basado en 128 entrevistas (en 22 oportunidades no se realizó entrevista a enfermería).

Conocimiento de sepsis de los profesionales médicos

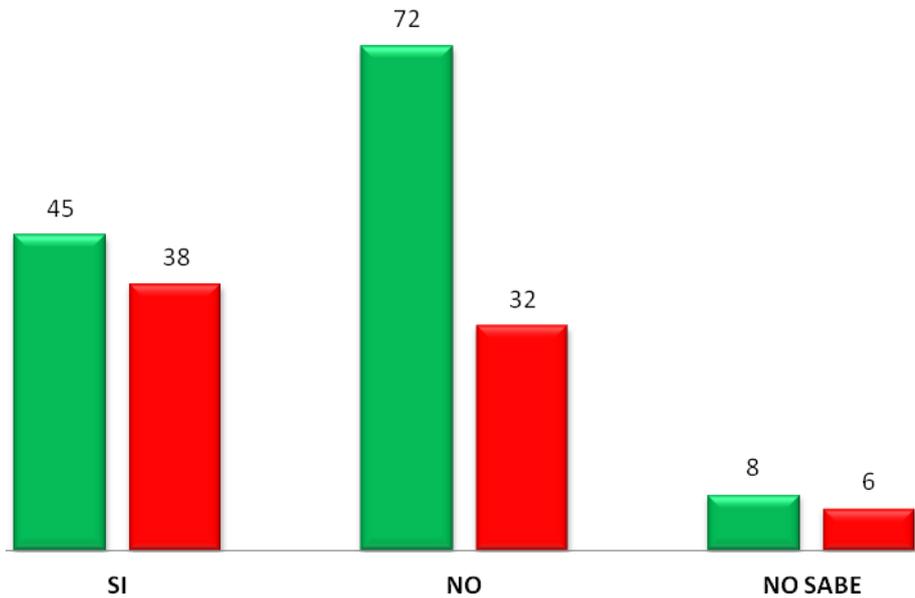
En relación con la respuesta de los médicos, en 45 oportunidades afirmaron que el paciente estaba séptico, cuando en realidad 38 pacientes

cumplían con los criterios de sepsis. La respuesta del médico fue negativa en 72 casos, de los cuales 32 casos cumplían criterios de sepsis. Ocho médicos no sabían si su paciente se encontraba séptico; sin embargo, 6 de estos pacientes cumplían con los criterios (ver Gráfico 12).

Con el fin de identificar los grupos en los que se debería profundizar el conocimiento de la sepsis, se comparó el porcentaje de respuestas correctas entre la enfermería y los médicos; a su vez se dividió a los profesionales médicos que participaron en las entrevistas según el cargo que ocupaban (residentes o adjuntos). El Gráfico 13 representa estos datos.

También se analizó la respuesta según la especialidad de los médicos participantes en las entrevistas. De acuerdo con las respuestas de los distintos especialistas, el porcentaje de clasificar la sepsis o uno de sus estadios de mayor gravedad de forma correcta es de un 100% en los especialistas que trabajan en Unidades de Cuidados Intensivos, un 40% de los especialistas en Oncología, un 60% en los especialistas Quirúrgicos, un 58,6% en los médicos con especialidades Médicas, y de un 73,7% en los Urgentólogos (ver Gráfico 14).

Gráfico 12. Respuesta de los **médicos** ante la pregunta de si el paciente por el que se le realizaba la entrevista estaba séptico al momento de la extracción de hemocultivos



En verde la respuesta de los médicos y en rojo los casos que realmente cumplían criterios de sepsis. Basado en 125 entrevistas (en 24 oportunidades no se realizó la entrevista al médico y en 1 oportunidad no se pudo completar en forma total la entrevista).

Gráfico 13: Comparación de porcentaje de respuesta correcta de reconocimiento de sepsis entre Enfermería, Médicos (total), Médicos Adjuntos y Médicos Residentes.

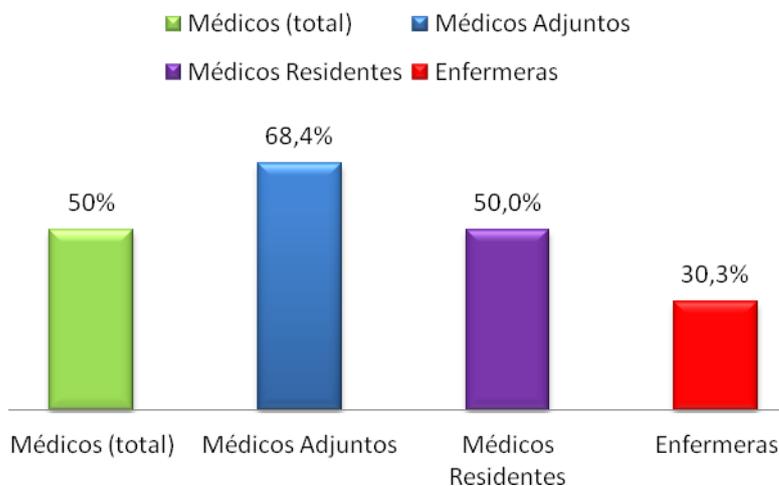
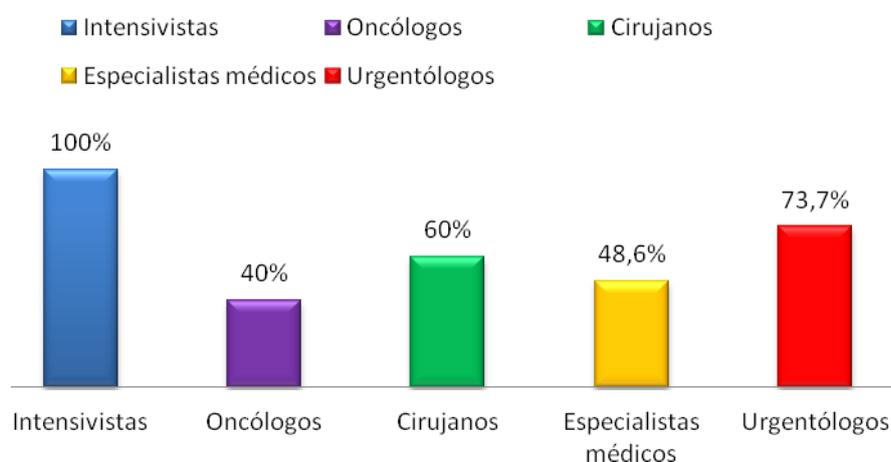


Gráfico 14: Porcentaje de respuesta correcta de reconocimiento de sepsis según especialidades médicas



En Intensivistas se incluyeron tres Cirujanos cardíacos que trabajaban activamente en la UCP.

6.4 Medidas diagnóstico-terapéuticas realizadas al momento de la extracción de hemocultivos.

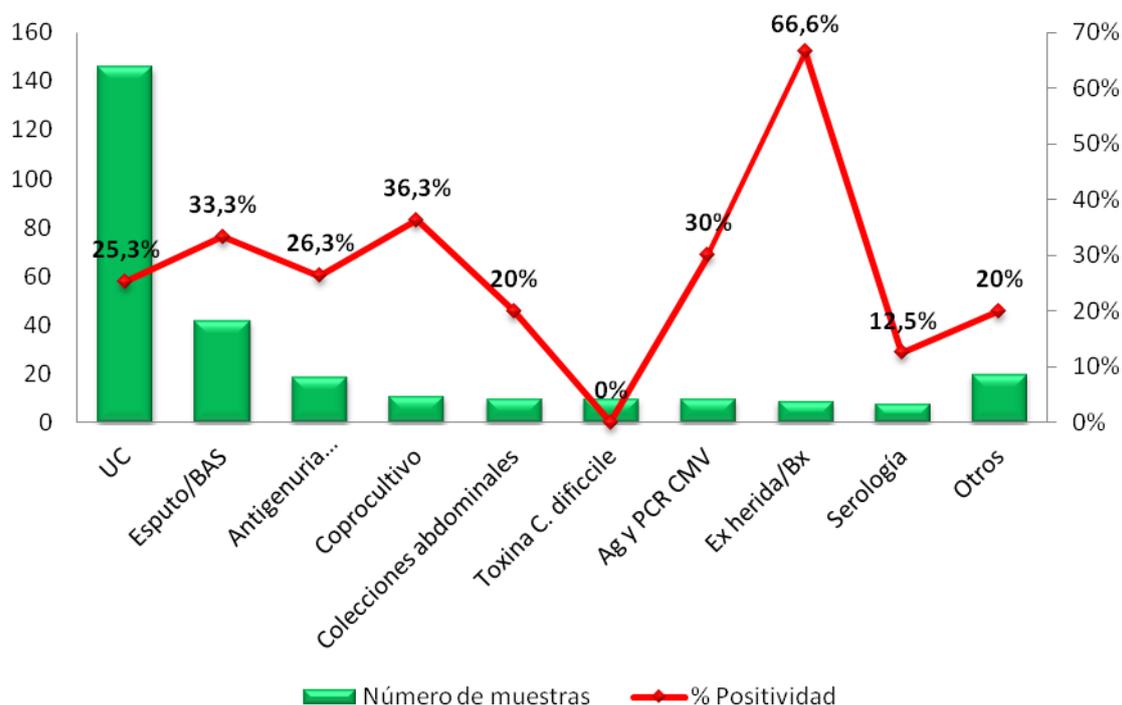
Solicitud de pruebas bioquímicas

Al momento de extracción de hemocultivos, en un 81,3% de los casos se pidió alguna prueba bioquímica y/o hemograma. El uso de hemograma, PCR, coagulación, creatinina y urea, bilirrubina, fue de un 82,7%, 71,3%, 78,7%, 82% y 74% respectivamente al momento de extracción de hemocultivos. Las pruebas bioquímicas menos solicitadas fueron el ácido láctico en un 52% y la procalcitonina en un 24,7%.

Solicitud de test microbiológicos

En un 65% se solicitaron pruebas microbiológicas en forma simultánea a la extracción de hemocultivos. La muestra microbiológica más frecuentemente enviada fue el urocultivo, seguido por muestras respiratorias (esputo/broncoaspirado) y por la antigenuria para *Legionella* spp. y neumococco. En el Gráfico 15 se muestra el tipo de muestras microbiológicas que se pidieron al momento de extracción de hemocultivos con la tasa de positividad.

Gráfico 15. Muestras microbiológicas enviadas en forma simultánea a la extracción de hemocultivos

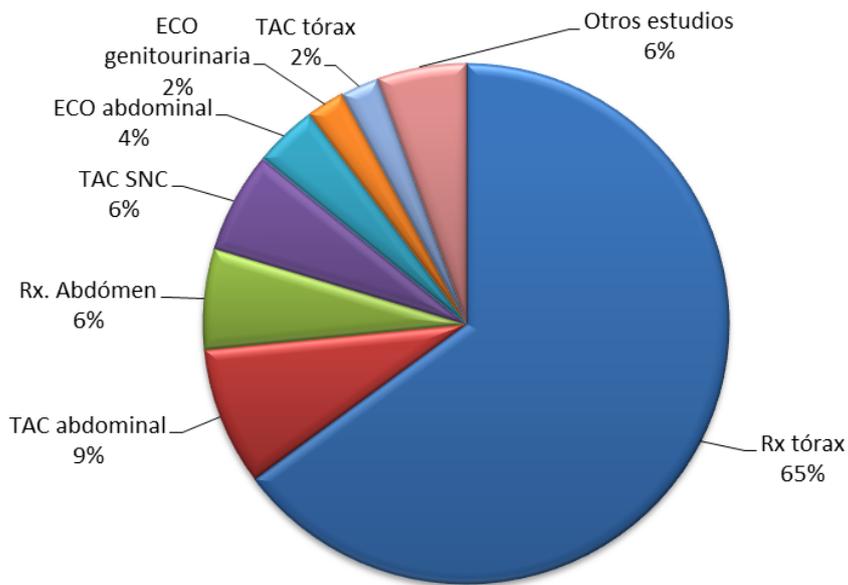


Otras muestras incluye: cultivo catéter venoso central (3), líquido cefalorraquídeo (1), antígeno de *Aspergillus* (3), biopsia pleural (1), quantiferón (3), estudio de catéter (1), hemocultivos para micobacterias (2), líquido pleural (1), cultivo de orina para micobacteria (1), estudio de parásitos en heces (2). Test de malaria (2). UC: urocultivo. BAS: broncoaspirado. Antigenuria incluye antígenos de *Legionella* y *Neumococco* en orina. Bx: biopsia

Solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen

Se solicitaron pruebas de diagnóstico de imagen en el momento de extracción de Hemocultivos en un 66% de los casos. La mayoría de estas pruebas correspondían a Radiografías de tórax. En el Gráfico 16 se detallan las pruebas de imagen solicitadas.

Gráfico 16. Tipo de pruebas de diagnóstico de imagen solicitadas al momento de extracción de hemocultivos.



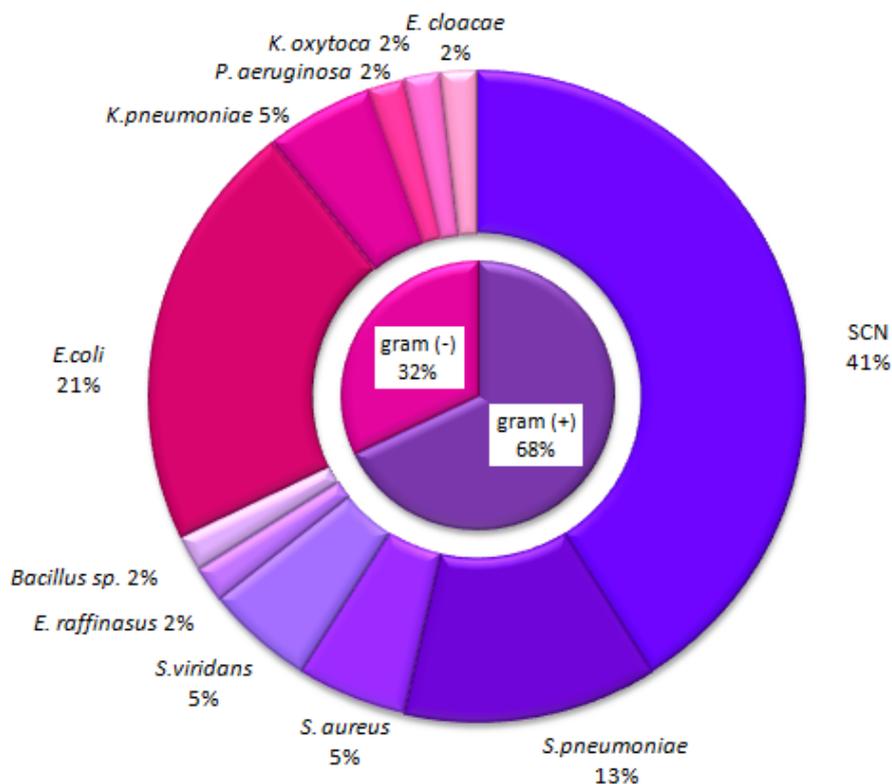
Otras muestras incluye: Ecocardiograma (3), Rx. cadera (3), TAC arterias piulmonares (1).

Resultados de hemocultivos en ambos grupos

Un 16,7% de los hemocultivos fueron positivos. Se aislaron un total de 56 microorganismos. Un 67,9% fueron bacterias Gram positivas entre los

que se aislaron: 3 *S. aureus*, 23 SCN, 7 *S. pneumoniae*, 3 *S. viridans* y 1 *Bacillus spp.*, 1 *E. raffinosus*. Un 32,1% de los microorganismos aislados eran bacterias Gram negativas: 12 *E. coli*, 3 *K. pneumoniae*, 1 *P. aeruginosa*, 1 *K. oxytoca* y 1 *E. cloacae*. No se aislaron hongos ni anaerobios. Un 5% de todos los hemocultivos resultaron ser contaminantes. Un 56% de las bacteriemias significativas estaban producidas por bacterias Gram positivas y un 43,9% por bacterias Gram negativas. Un 14,2% de los hemocultivos significativos fueron bacteriemias polimicrobianas. Los microorganismos en las bacteriemias polimicrobianas fueron: SCN + *E. raffinosus*; *K. oxytoca* + *E. cloacae*; *E. coli* + *K. pneumoniae* y 2 SCN distintos en 2 bacteriemias polimicrobianas. La distribución de los microorganismos aislados se muestra en el Gráfico 17.

Gráfico 17. Distribución de los microorganismos aislados en los hemocultivos positivos (N=56)



Uso de tratamiento antimicrobiano

Como se mencionó previamente, según la información de los médicos, en el momento de la entrevista, 39 (31,2%) pacientes no tenían prescrito tratamiento antimicrobiano. Según la información de enfermería, en el momento de la entrevista, a 44 (34,4%) pacientes no se les había prescrito tratamiento antimicrobiano tras la extracción de hemocultivos.

6.5 Necesidad de consejo por parte del entrevistador

Consejos bioquímicos, microbiológicos y de diagnóstico por imagen

De las 125 entrevistas, en 45 (36%) se dieron consejos para optimizar la utilización de recursos bioquímicos, microbiológicos y de diagnóstico por imagen. En 4 casos (3,2%) se consideró que el médico podía necesitar consejo pero no se le dio por la escasa receptividad del interlocutor. En 38 oportunidades se dieron consejos sobre el uso de recursos bioquímicos y en 14 ocasiones se aconsejaron las pruebas microbiológicas a los médicos entrevistados. El tipo de consejos bioquímicos y microbiológicos puede observarse en los Gráficos 18 y 19 respectivamente. Las pruebas de Diagnóstico por imagen fueron 4: Rx. abdomen (2), Rx. tórax (1) y TAC de abdomen (1). Las pruebas bioquímicas fueron las más aconsejadas y dentro de estas, la detección del ácido láctico y la proteína C reactiva.

Gráfico 18. Tipos de pruebas bioquímicas aconsejadas al médico por el entrevistador

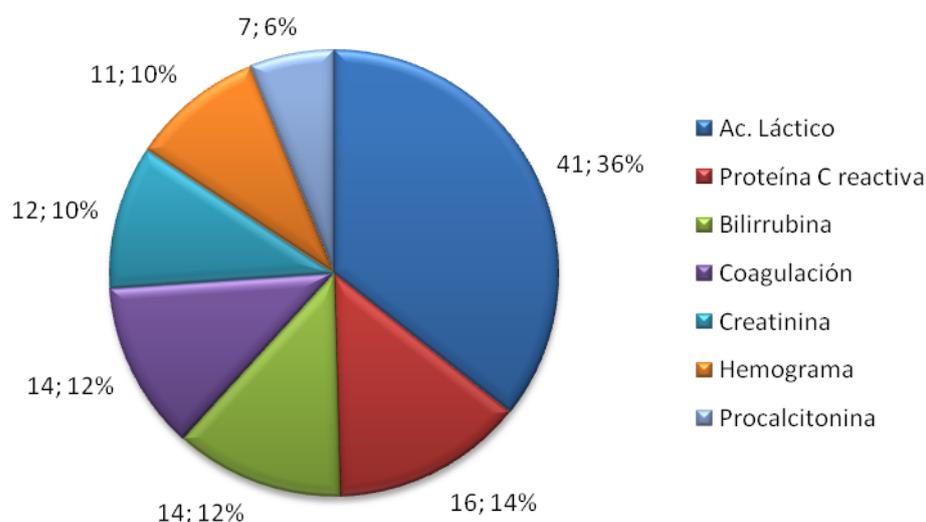
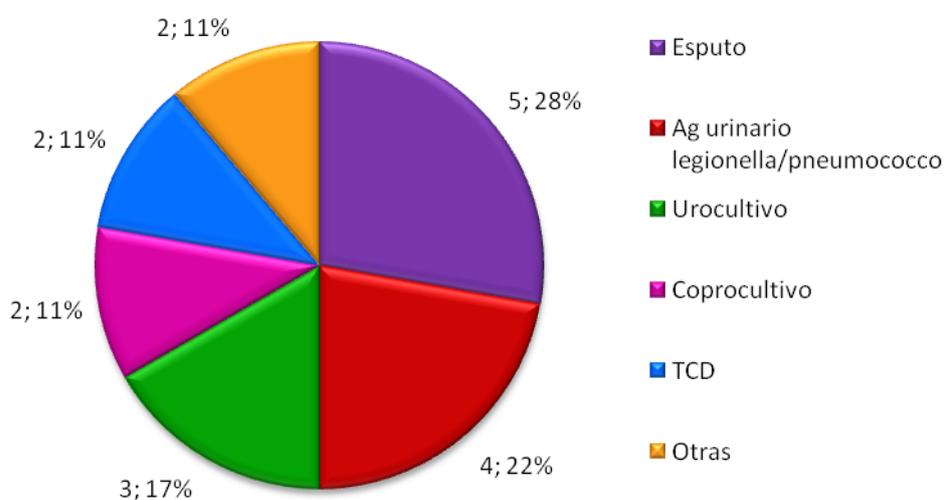


Gráfico 19. Tipo de pruebas microbiológicas aconsejadas al médico por el entrevistador



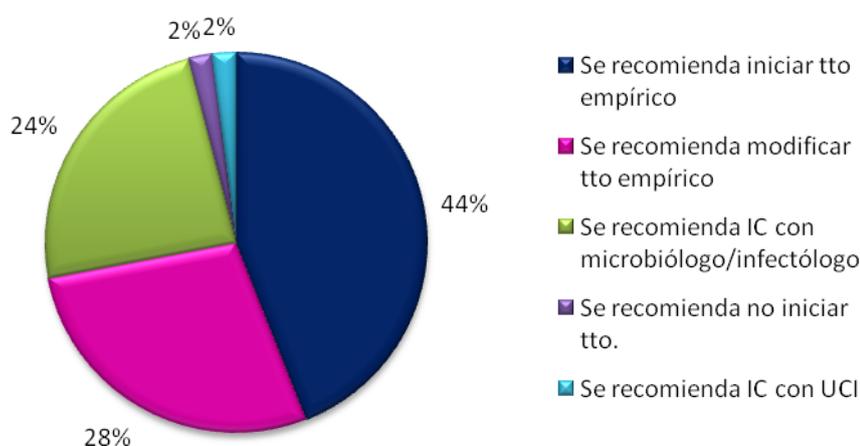
TCD: Toxina de *Clostridium difficile*. **Otras pruebas microbiológicas incluye:** cultivo punta de catéter (1), LCR (1).

Consejos de manejo y tratamiento

Se dio consejo de manejo y tratamiento del paciente a 48 (57,6%) profesionales. En 5 (4%) oportunidades no se pudo dar consejo por lo poco receptivo del interlocutor. Los tipos de consejos realizados se pueden ver en el Gráfico 20.

Cuando la recomendación fue iniciar o modificar el tratamiento empírico, en 27 casos se recomendó ampliar la cobertura para ambos microorganismos, en 4 casos se recomendó ampliar cobertura para bacterias Gram positivas y en otros 4 casos para bacterias Gram negativas. En 1 sólo caso se recomendó comenzar con tratamiento antifúngico. En una de las entrevistas, no se pudo contactar con el médico a cargo, pero por la entrevista realizada a enfermería y sus comentarios se envió una interconsulta urgente para que el paciente sea evaluado por un Microbiólogo Clínico. El resto de las interconsultas enviadas se realizaron con la aceptación del médico.

Gráfico 20. Tipos de recomendaciones realizadas sobre manejo y tratamiento



tto: tratamiento, IC: interconsulta.

Seguimiento de recomendaciones

El seguimiento de las recomendaciones de pruebas bioquímicas ofrecidas a los médicos fue variado: mientras que un 50% las siguió de forma total, un 21,1% lo hizo de forma parcial y un 28,9% no lo hizo. En el caso de los consejos microbiológicos, el 35,7% siguió los consejos en forma total, el 14,3% en forma parcial y el 50% no lo siguieron. Con respecto a los consejos de diagnóstico por imagen, como mencionamos previamente, sólo se realizaron una cantidad de 4 recomendaciones a los médicos entrevistados, en 2 de las cuales estos consejos fueron seguidos.

Los consejos que se realizaron sobre manejo y tratamiento antibióticos fueron altamente aceptados, un 78,9% los siguieron de forma total, un 2,6% lo hizo de forma parcial y 18,5% no lo siguieron.

6.6 Impacto diagnóstico, terapéutico y económico de una intervención precoz de sepsis

El impacto de la intervención realizada por un entrevistador médico del Servicio de Microbiología fue medido comparando el uso de recursos bioquímicos, microbiológicos y de diagnóstico por imagen dentro de las 72 horas posteriores a la extracción de hemocultivos en ambos grupos a estudio (grupo de intervención vs. grupo control). Se comparó también la duración del tratamiento antimicrobiano, estancia hospitalaria, evolución en ambos grupos dentro de un período de 30 días posteriores a la extracción de hemocultivos y coste en antimicrobianos.

Uso de recursos bioquímicos, microbiológicos y de diagnóstico por imagen en ambos grupos

En la Tabla 2 se muestra el uso de pruebas bioquímicas, microbiológicas y de imagen dentro de las 72 horas posteriores a la extracción de hemocultivos en ambos grupos. Se excluyen del estudio 29 pacientes que fueron dados de alta directamente desde el Servicio de Urgencias (16 pacientes del Grupo A (casos) y 13 pacientes del Grupo B (controles)).

Encontramos que el uso de Ácido láctico fue mayor en el grupo en el que se realizó la entrevista comparado al grupo control (69 frente a 53, $p=0,03$ respectivamente). Datos similares encontramos con la PCR (85 en grupo de entrevista (Grupo A) frente a 71 en grupo control (Grupo B), $p=0,05$) y en el uso de la coagulación (103 en el grupo de entrevista frente a 88 en el grupo control, $p=0,02$). Las pruebas más utilizadas en ambos grupos fueron el hemograma junto con la creatinina y urea. El uso de la procalcitonina fue mayor en el grupo en el que se realizó la entrevista pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,27$). Las Unidades de Cuidados Críticos son las que solicitaron en su mayor parte los niveles de procalcitonina.

La utilización de pruebas microbiológicas fue estadísticamente mayor en el Grupo A que en el Grupo B (57,3% frente a 42,7%, respectivamente con una $p=0,04$). Las pruebas más utilizadas fueron el urocultivo (75% en el Grupo A frente a 25% en el Grupo B; $p=0,009$) y el esputo/BAS (73,9% en el Grupo A frente a 26,1% en el Grupo B; $p=0,01$). La utilización de pruebas de imagen fue mayor en el grupo en el que se realizó la entrevista, aunque ninguna prueba de imagen en forma individual muestra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Tabla 2. Uso de recursos bioquímicos, microbiológicos y pruebas de imagen dentro de las 72 horas. después de la extracción de hemocultivos.

USO RECURSOS	Total N=271	Grupo A N=134(%)	Grupo B N=137(%)	P
USO DE BIOQUÍMICA	208	105(50,5)	103(49,5)	0,53
PCR	156	85(54,5)	71(45,5)	0,05
Cr y urea	205	105(51,2)	100(48,8)	0,30
Coagulación	191	103(53,9)	88(46,1)	0,02
Bilirrubina	178	92(51,7)	86(48,3)	0,30
Hemograma	207	105(50,7)	102(49,3)	0,44
Lactato	122	69(56,6)	53(43,4)	0,03
Procalcitonina	67	37(55,2)	30(44,8)	0,27
USO DE MICROBIOLOGÍA	103	59(57,3)	44(42,7)	0,04
Urocultivo	24	18(75)	6(25)	0,009
Espuito/BAS	23	17(73,9)	6(26,1)	0,01
Coprocultivo	4	2(50)	2(50)	1
Toxina <i>C. difficile</i>	15	6(40)	9(60)	0,45
Ex herida/SGA, Biopsia	13	4(30,8)	9(69,2)	0,16
Ag neumococo y legionella en orina	11	7(63,6)	4(36,4)	0,33
Colecciones abdominales	4	3(75)	1(25)	0,30
Cultivo punta catéter	9	4(44,4)	5(55,6)	1
LCR	3	0	3(100)	0,24
Hemocultivos	10	7(70)	3(30)	0,18
Otros ¹	33	21(63,6)	12(36,4)	0,08
USO DE Dx. IMÁGENES	127	67(52,8)	60(47,2)	0,30
Rx. tórax	80	41(51,3)	39(48,8)	0,70
Rx. abdomen	7	3(42,9)	4(57,1)	0,72
Eco abdominal	10	7(70)	3(30)	0,18
Eco genitourinaria	9	5(55,6)	4(44,4)	0,70
Eco piel y partes blandas	2	1(50)	1(50)	1
TAC abdominal	13	8(61,5)	5(38,5)	0,37
TAC SNC	9	6(66,7)	3(33,3)	0,29
Otros ²	15	6(40)	9(69)	0,45

Otros uso de microbiología¹ incluye: serología (10), antígeno CMV(8), PCR CMV (3) antígeno de Aspergillus (7), líquido pleural (3), quantiferón (2), hemocultivos para micobacterias (2), cultivo de orina para micobacteria (2), estudio de parásitos en heces (2), lesión cutánea (1), PCR panfúngica (1), Ex faríngeo (1)

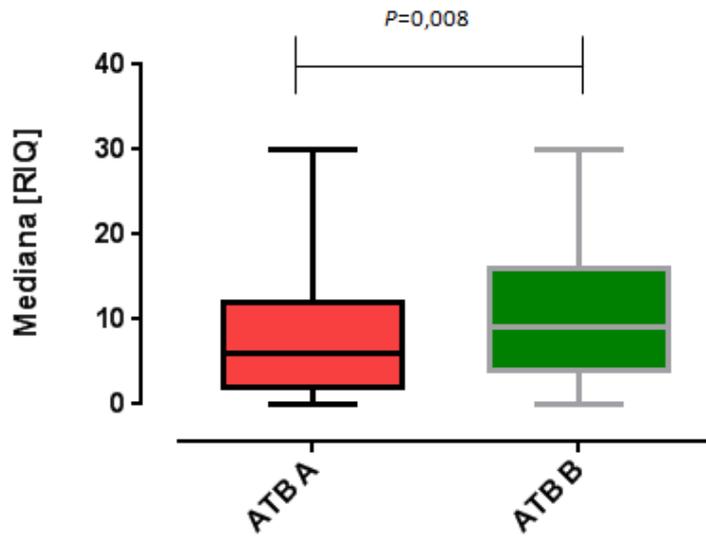
Otros uso de Dx. Por imágenes² incluye: Rx columna (4), Rx pie (3), Rx cadera (2), colangio RM (2), TAC tórax (1), TAC arterias pulmonares (1), ortopantografía (1), Eco de miembros inferiores (1).

Evolución y manejo en ambos grupos

Al analizar los datos de evolución en ambos grupos de estudio y en todos los pacientes de forma conjunta, se encontraron diferencias significativas en dos aspectos importantes en relación con el tratamiento antimicrobiano. En primer lugar, la mediana de días de antibiótico en Grupo A fue de 6 días (RIQ: 2-12) frente a 9 días (RIQ: 4-16) del Grupo B con una $p= 0,008$ (ver Gráfico 21). En segundo lugar, en la mediana de días de las Dosis Diaria Prescriptas (DDPs) también se encontraron diferencias: mientras que en el Grupo A fue de 6 días (RIQ: 3-17,2), en el Grupo B las DDPs fueron de 10 días (RIQ: 5-22); con una $p= 0,016$ (ver Gráfico 22). El total de DDPS utilizadas fue de 1968 en el Grupo A frente a 2546 en el Grupo B.

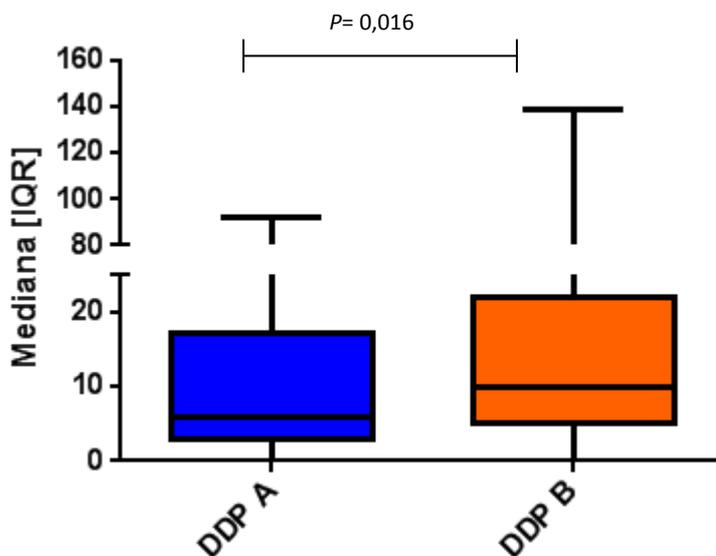
En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria tras la extracción de hemocultivos, mientras que en el grupo A, el 58.1% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria menor a 1 semana, en el Grupo B, el 41.9% tuvo una estancia hospitalaria menor a 1 semana; $p= 0,019$. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (21 pacientes en el Grupo A frente a 19 en el Grupo B; $p= 0,73$) (ver Tabla 3).

Gráfico 21. Valores de mediana y rango intercuartílico de los días de tratamiento antibiótico utilizadas que compara ambos grupos a estudio.



Días ATB A: Mediana de días de tratamiento antibiótico recibido por el Grupo A (casos); **Días ATB B:** Mediana de días de tratamiento antibiótico recibido por el Grupo B (control).

Gráfico 22. Valores de mediana y rango intercuartílico de las DDPs utilizadas que compara ambos grupos a estudio.



DDP A: Dosis Diaria Prescrita en Grupo A (casos); **DDP B:** Dosis Diaria Prescrita en Grupo B (control).

Tabla 3. Manejo y Evolución en ambos grupos

	Grupo A N= 150	Grupo B N=150	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	6[2-12]	9[4-16]	0,008
DDPs mediana [RIQ]	6[3-17,2]	10[5-22]	0,016
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	9 [3,7-19,2]	10[5-18]	0,35
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	72(58,1%)	52(41,9%)	0,019
Tiempo de estancia en UCI posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	5[2-12]	5,5[1,7-18,2]	0,76
Mejoría o curación	102(68)	105(70)	0,70
Ingresado a los 30 días	23(14,7)	18(12)	0,40
Muerte a los 30 días	21(14)	19(12,7)	0,73
Otros¹	4(2,7)	8(5,3)	0,23

Otros¹: Hospitalización a domicilio (5), traslado a otro hospital (5), alta por ingreso programado (1), alta voluntaria (1).

Evolución y manejo según servicio de ingreso

El análisis de la evolución de los pacientes ingresados o no en Servicios de Cuidados Intensivos se realizó de forma separada. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de los pacientes ingresados en los Servicios de Cuidados Intensivos (ver Tabla 4) pero sí en los pacientes ingresados fuera de ellos. Estas diferencias se observaron en los días de tratamiento antibiótico y las DDPs administradas que fueron menores en el Grupo A que en el grupo B, con una p estadísticamente significativa de $p=0,012$ y $p=0,016$ respectivamente. En cuanto a la estancia hospitalaria menor a 7 días, la del Grupo A, fue del 56,1%, frente a un

43,9% en el Grupo B, con una $p= 0,039$. Los detalles pueden verse en la Tabla 5.

Tabla 4. Evolución y manejo en los pacientes ingresados en Servicios de Cuidados Intensivos¹

	Grupo A N=27	Grupo B N=22	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	10[3-17]	9[5,7-20]	0,56
DDPs mediana, [RIQ]	16[5-30]	15[8-31,5]	0,71
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	15[5-30]	14,5[8,7-30]	0,75
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	8(80%)	2(20%)	0,07

¹Cuidados Intensivos incluye: Unidad de Cuidados Intensivos de adultos (UCI), Reanimación (REA), Unidad de cuidados postquirúrgicos cardíacos (UCP), Unidad coronaria (UC), Área de alta dependencia (ADA)

Tabla 5. Evolución y manejo en los pacientes ingresados en Unidades fuera de Cuidados Intensivos

	Grupo A N=123	Grupo B N=128	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	6[2-11]	8[4-14,7]	0,012
DDPs mediana, [RIQ]	6[3-13]	10[4-22]	0,016
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	7[3-13]	10[4,2-17]	0,31
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	64(56,1%)	50(43,9%)	0.039

El análisis de la evolución en el tratamiento antibiótico y estancia hospitalaria en estos pacientes se realizó también en los 3 servicios principales fuera de los Servicios de Cuidados Intensivos que son los Servicios Médicos, Servicios Quirúrgicos y Servicios Oncológicos. Se observó que los pacientes ingresados en Servicios Médicos tienen menos días de tratamiento antibiótico y menos DDPs, con una p estadísticamente significativa de $p=0,036$ y $p=0,048$ respectivamente (ver Tabla 8). En los pacientes ingresados en Servicios Quirúrgicos se observó que el 87,7% de los pacientes del Grupo A estuvieron ingresados menos de 1 semana comparado con un 14,3% en el Grupo B, con una $p=0,038$ (ver Tabla 10). Para ver más detalles de la evolución en los Servicios Médicos, Servicios Oncológicos y Servicios Quirúrgicos ver Tablas 6, 7 y 8 respectivamente.

Tabla 6. Evolución y manejo en los pacientes ingresados en Servicios Médicos

	Grupo A N= 98	Grupo B N=108	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	6[1-11]	7[3-13]	0,036
DDPs mediana, [RIQ]	6[1-13]	8,5[3-18,2]	0,048
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	7[2,7-14]	8[4-15,7]	0,36
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	55(53,4%)	48(46,6%)	0,09

Tabla 7. Evolución y manejo en los pacientes ingresados en Servicios Oncológicos

	Grupo A N= 11(%)	Grupo B N=6(%)	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	6[3-19]	17,5[8,2-24]	0,11
DDPs mediana, [RIQ]	10[4-20]	24,5[14,2-46]	0,08
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	16[7-27]	17[8,2-21]	1
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	3(75%)	1(25%)	0,55

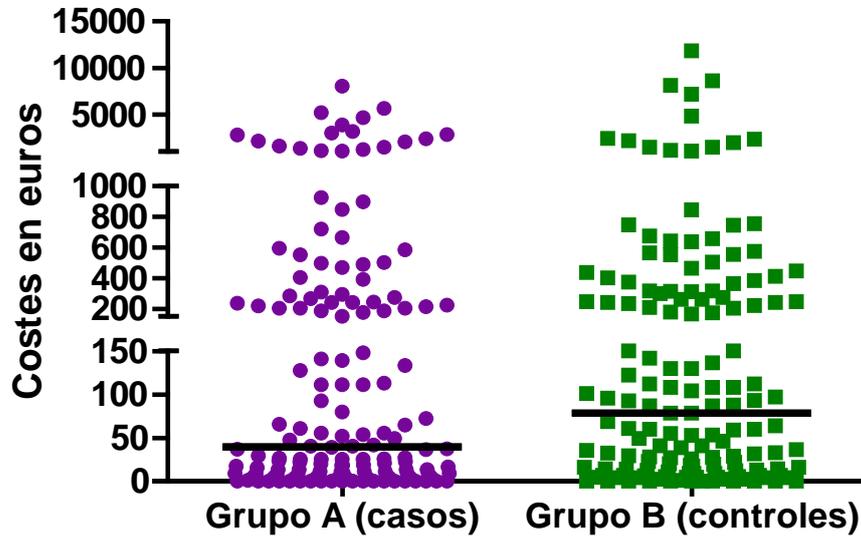
Tabla 8. Evolución y manejo en los pacientes ingresados en Servicios Quirúrgicos

	Grupo A N= 14(%)	Grupo B N=14(%)	P
TRATAMIENTO			
Días de tratamiento ATB mediana, [RIQ]	6[2-22,2]	13,5[10,7-18,2]	0,07
DDPs mediana, [RIQ]	6[2-43]	23[11,5-32,5]	0,09
Tiempo de estancia en hospital posterior a extracción de HC (días) mediana, [RIQ]	10[6,2-30]	17[11,7-30]	0,21
Tiempo de estancia Hospitalaria posterior a la extracción de HC < 1 semana, n (%)	6 (85,7%)	1(14,3%)	0,038

Costes en antimicrobianos

La mediana de gasto total en antimicrobiano por paciente fue de 39.8 € (RIQ: 7.67-248.7) en el grupo de intervención y de 78.5 € (RIQ: 13.08-311.9) en el grupo control, con una p=0,211. Para ver la distribución de los costes y medianas en ambos grupos ver Gráfico 23.

Gráfico 23. Valores de mediana de costes de antimicrobianos (en euros) utilizados en ambos grupos.



7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La sepsis es una enfermedad grave y compleja que puede afectar a toda la población sin distinción de edades o sexo. Presenta una alta mortalidad, especialmente si no se diagnostica pronto y se trata a tiempo. Su diagnóstico precoz es uno de los desafíos actuales con los que tiene que hacer frente el personal sanitario en la práctica clínica diaria.

Nuestro estudio presenta un diseño novedoso, ya que permitió determinar el impacto de los especialistas en Microbiología Clínica en el diagnóstico precoz de sepsis en todo un hospital, utilizando una herramienta al alcance de todos como es el teléfono. No encontramos en la literatura ningún estudio que demuestre el impacto de una llamada telefónica por parte de estos especialistas en el momento en el que el médico sospecha que su paciente puede tener sepsis. Por lo tanto, nuestro estudio nos permitió intervenir en el período que transcurre entre la extracción de los hemocultivos y la espera del resultado microbiológico, con la finalidad de aconsejar a los profesionales sanitarios en el momento en el que estaban tomando decisiones sobre el manejo del paciente.

El porcentaje de participación en el estudio fue muy alto. Casi la totalidad de enfermeras/os y médicos accedieron a participar y colaborar mediante el contacto telefónico. Asimismo, el personal sanitario presentó una buena predisposición general a recibir consejos e información para mejorar el manejo del paciente. Similares resultados encontraron Bal y col., [197] quienes evaluaron el consejo telefónico de especialistas en Enfermedades Infecciosas a Médicos Generalistas. Sólo en un mínimo porcentaje (1.4%) esta llamada fue rechazada. En nuestro caso, en un 4% encontramos un interlocutor poco receptivo para la aceptación de consejos por parte del entrevistador. Nuestro estudio evaluó el grado de

satisfacción de la entrevista al personal médico. La mediana de puntuación fue de 9 puntos con un rango intercuartílico de 8-10. Los especialistas médicos manifestaron una aprobación hacia este sistema de alerta y en su mayoría mencionaron que los 10 minutos aproximados que dura la entrevista no modificaba su labor diaria asistencial. En algunos casos, mayoritariamente en las unidades de Cuidados Intensivos, argumentaron falta de tiempo para la realización de la entrevista. El equipo de enfermería colaboró sin poner obstáculos y la percepción por parte del entrevistador fue, en forma general, muy positiva.

El desarrollo del estudio se completó con el envío de información relacionada con el manejo y el diagnóstico precoz de la sepsis. Parte del material enviado consistía en un "checklist" para ayudar a la identificación de forma rápida de la sepsis. Los "checklists" han sido utilizados previamente para mejorar el cuidado de pacientes quirúrgicos, infarto de miocardio y cuidado de vías centrales, con resultados muy favorables [198-201]. Se ha demostrado que el uso de "checklists" por parte de los profesionales sanitarios se asoció con reducciones en las tasas de mortalidad y de complicaciones en los pacientes adultos que fueron sometidos a cirugía no cardíaca [199]. Por estas razones creemos que es una herramienta que debe implementarse y utilizarse en la alerta precoz de la sepsis.

El grupo de profesionales de enfermería manifestó gran interés al recibir la información y el material enviado para mejorar el diagnóstico precoz de la sepsis. Este es un punto fundamental en este estudio, porque consideramos que enfermería es la que está a pie de cama del paciente y la primera que alerta al médico ante signos de sospecha de sepsis. Sin embargo, como regla general, las campañas de sepsis no van dirigidas a la

enfermería. Sólo en un reducido número de casos encontramos recomendaciones dirigidas a este colectivo [202]. Las enfermeras juegan un papel crítico en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de la sepsis, por tal motivo es importante estimular un trabajo conjunto y multidisciplinario entre médico, enfermería y microbiología para mejorar la alerta precoz de la sepsis. Sabemos que la educación a las enfermeras y médicos de todas las unidades del hospital y no sólo a las que trabajan en Unidades de Cuidados Intensivos es un gran esfuerzo y requiere de mucho tiempo. Sin embargo, creemos que esta inversión está totalmente justificada por la importancia de la sepsis [203]. Así lo demostró Ferrer y col., [204] en un programa educacional multicéntrico realizado en 59 UCIs en España que consistió en la capacitación de médicos y personal de enfermería sobre la definición, reconocimiento y tratamiento de la sepsis grave y shock séptico según el "Early Goal-Directed Therapy" (EGDT) [31, 205]. Encontraron que tras el período de intervención, los pacientes tenían un menor riesgo de mortalidad ($p = 0,04$). También mejoró el cumplimiento de los paquetes de medidas de resucitación y manejo de sepsis. A largo plazo, mientras que el cumplimiento de las medidas de manejo de la sepsis y la mortalidad se mantuvo estable, el paquete de medidas de resucitación volvió al valor anterior a la intervención. Esto demuestra que si bien la capacitación fue efectiva, ésta debe realizarse de forma continuada para obtener mejores resultados a largo plazo.

El impacto que los especialistas en Enfermedades Infecciosas y/o Microbiólogos Clínicos pueden tener en el diagnóstico de bacteriemia y uso de tratamiento antibiótico fue estudiado previamente [206-211]. En forma general, se ha encontrado que los pacientes que fueron atendidos por estos especialistas recibieron con mayor frecuencia un tratamiento

antimicrobiano adecuado y desarrollaron menor número de complicaciones relacionadas con la infección. Sin embargo, no está claro el impacto de la intervención de dichos especialistas a través de una llamada telefónica. Forsblom y col., [212] estudiaron la diferencia en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* cuando la consulta por un especialista de Enfermedades Infecciosas era realizada de forma personal o a través de una llamada telefónica. Encontraron que la intervención del especialista al pie de cama, comparada con la llamada telefónica, se asociaba a mayor número de peticiones de diagnóstico por imagen, mejor identificación del foco de la infección y menor mortalidad a los 90 días. Estos autores no fueron capaces de determinar si los consejos telefónicos dados fueron seguidos por el personal médico y tiene la limitación de que al ser un estudio retrospectivo no cuenta con una llamada telefónica protocolizada en la que la intervención es igual en todos los casos.

Para poder intervenir de forma temprana, la primera premisa es el reconocimiento precoz de la sepsis por los profesionales sanitarios. Los escasos estudios que encontramos en la literatura muestran una baja tasa de respuestas correctas sobre preguntas relacionadas con el tema. [191-193, 213, 214]. Poeze y col., [191] realizaron un estudio basado en encuestas telefónicas a intensivistas y otros especialistas médicos de Estados Unidos y Europa. La mayoría de los facultativos manifestaron que los síntomas de la sepsis pueden ser fácilmente confundidos con otras enfermedades. Sorprendentemente, en este estudio, sólo un 22% de los intensivistas y un 5% de los otros especialistas dieron la definición correcta de sepsis según The American College of Chest Physicians/Society of Critical care Medicine Consensus definition de 1992 [1]. El estudio realizado por Assuncao y col., [192] que incluyó a 917 médicos de diferentes especialidades en Brasil, da

una idea más aproximada del conocimiento de sepsis en los médicos. Estos autores, al igual que nosotros, demostraron que los especialistas en Cuidados Intensivos obtuvieron los mejores resultados en las respuestas. Sin embargo, de forma global, la capacidad de reconocimiento de sepsis de forma correcta fue de un 27.3%. Nuestros datos muestran que la mitad de los médicos identificaron correctamente un caso de sepsis, siendo este porcentaje menor en la enfermería. Si bien esta cifra es mayor que la obtenida por Assuncao y col., [192] sigue siendo baja. Al comparar la respuesta de los adjuntos frente a los de los residentes, observamos que el porcentaje de reconocimiento de sepsis es mayor en los primeros, resultado que nos parece lógico por la diferente experiencia profesional de unos y otros. Los residentes están en su período de formación, por lo tanto deberían ser uno de los potenciales receptores a los que se debe dirigir la educación para el reconocimiento y detección precoz de la sepsis. Sin embargo, sólo encontramos en la literatura el estudio de Tromp y col., [215] quienes diseñaron un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar el conocimiento sobre sepsis en residentes de Medicina Interna antes y después de un período de educación basado en las guías de "Surviving Sepsis Campaign". Realizaron un cuestionario sobre los síntomas, diagnóstico y tratamiento de sepsis antes, 3 horas y de 4-6 meses después de la intervención, otorgando un score entre 0-10 puntos. Inmediatamente después de la sesión de educación, el conocimiento acerca de las definiciones, diagnóstico y tratamiento de sepsis mejoró ($p < 0,0001$). A largo plazo, este efecto se mantuvo ($p < 0,0001$), aunque la puntuación resultó ser menor que la realizada inmediatamente después de la intervención ($7,6 \pm 1,1$). Esto demuestra que una única intervención docente mejora el conocimiento sobre los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis.

En relación con el conocimiento de sepsis en la enfermería, sólo encontramos el estudio de Robson y col., [193] quienes realizaron una serie de entrevistas basadas en preguntas específicas y casos clínicos a 73 enfermeras, con el objetivo de evaluar su conocimiento sobre la definición de sepsis y las medidas de manejo iniciales de sepsis grave y shock séptico según las guías de "Surviving Sepsis Campaign" [1, 31]. Los resultados mostraron que el conocimiento de los signos y síntomas de la sepsis eran escasos, por ejemplo sólo el 22% de las enfermeras sabía que una temperatura menor a 36 °C era un signo de sepsis. También observaron distintas dificultades en el manejo inicial de sepsis grave y shock séptico.

Nuestro estudio difiere con respecto a los mencionados anteriormente porque evalúa el conocimiento de sepsis en la práctica diaria, es decir, en el momento en el que el profesional está evaluando al paciente y esto refleja la realidad con la que tienen que enfrentarse día a día.

Otro tema fundamental, ya conocido, es que los casos de sepsis no sólo se ven en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En nuestro estudio, 8 de cada 10 pacientes estaban ingresados fuera de Cuidados Intensivos. Estos datos son similares a los encontrados por Esteban y col. [14] quienes realizaron un estudio en tres hospitales del sur de Madrid en el año 2003. El 12% de los pacientes que cumplían criterios de sepsis ingresaron en UCI, el resto se encontraba en otras Unidades del hospital. Sin embargo, aunque esta información no es nueva, la mayoría de las campañas están orientadas exclusivamente a los profesionales de Cuidados Intensivos [32, 154, 155, 189]. Esta es una situación que debe ser modificada. La nueva iniciativa del Día internacional de la sepsis pretende cubrir esa brecha [<http://www.world-sepsisday.org/>], pero hacen falta mayor número de iniciativas destinadas a invertir en la capacitación de

todos los profesionales que potencialmente podrían estar frente a este problema.

La aplicación de las guías de "Surviving Sepsis Campaign" es fundamental para un manejo exitoso de la sepsis, especialmente en los casos de sepsis grave y shock séptico. Sin embargo, ya se ha comprobado que la implementación de estas guías en la práctica clínica diaria no se realiza completamente [55, 216]. Como resultado, un alto porcentaje de los pacientes no reciben la atención adecuada. En un estudio observacional realizado por el Servicio de Urgencias de nuestro hospital [55] sobre el manejo de los pacientes que cumplían criterios de sepsis, se demostró la poca adherencia que hay a las medidas propuestas por dichas guías. Se comprobó que sólo un 12,5% de los pacientes tenían determinaciones de lactato en la sangre, el 15% de los pacientes sépticos no tenían solicitado hemocultivos, sólo 32% había recibido su primera dosis de antibióticos en las primeras 3 horas después de la admisión, 46,6% de los casos de sepsis grave o shock séptico recibieron una terapia agresiva con fluidos y 43,3% de los pacientes con una indicación de fármacos vasoactivos los recibió. Además, los especialistas de Cuidados Intensivos fueron rara vez consultados (17%).

En relación con la implementación del tratamiento antimicrobiano, ya es conocida la relación que existe entre el retraso del inicio del tratamiento y la mortalidad en los casos de sospecha de sepsis [165, 166, 168, 169, 217-219]. Kumar y col., [165] han demostrado que la administración de un antimicrobiano eficaz dependiendo del microorganismo sospechado y origen de la infección dentro de la primera hora de hipotensión documentada se asociaba con una supervivencia del 79,9%. Por cada hora de retraso en la administración del antimicrobiano durante las siguientes 6 horas se observó

una disminución media de supervivencia de 7,6%. En nuestro estudio encontramos que según la información de los profesionales sanitarios, una media de 32,8% de los pacientes a los que se les extrajo hemocultivos no tenían prescrito tratamiento antibiótico. A su vez, una media de 37,8% de los pacientes que sí lo tenían no se les había modificado tras la extracción de hemocultivos. El tratamiento antimicrobiano se considera una de las medidas que debe realizarse en las primeras 6hs tras la sospecha de sepsis y por consiguiente es una emergencia. La elección del tratamiento antimicrobiano empírico debe ser dirigido según foco sospechado y siguiendo los patrones de sensibilidad y resistencia locales.

Un dato importante a reseñar es que según enfermería, en el 58,6% de los casos, los hemocultivos se extrajeron por sospecha de infección tras evaluación médica. Sin embargo, en un 41,4% los motivos de extracción fueron otros. Dos motivos son los más destacados: por protocolo automatizado de fiebre en una cuarta parte y por sospecha de infección tras evaluación de la enfermería en un porcentaje mínimo. Es importante recordar que la evaluación por parte del médico es indispensable antes de solicitar hemocultivos al paciente y no debe procederse a hacerlos de forma sistematizada ante fiebre. Además de las infecciones, hay varias condiciones médicas no infecciosas que pueden causar una elevación de la temperatura corporal como pueden ser las enfermedades inflamatorias de origen no infeccioso, los tumores y los procesos quirúrgicos, entre otras causas [220-224].

Aproximadamente, la tercera parte de los pacientes con SRIS desarrollan sepsis, y el riesgo aumenta con el número de criterios de SRIS presentes [225]. Al recoger los datos de SRIS para evaluar si el paciente cumplía criterios de sepsis en el momento de extracción de hemocultivos,

sorprende que sólo en 34 casos (22,7%) se haya obtenido el dato de frecuencia respiratoria a través de la historia clínica o por la información aportada por el médico. Sabemos que este parámetro, al igual que los otros parámetros de SRIS, carecen de especificidad y son muy sensibles para el diagnóstico de sepsis [1, 13, 44, 45]. Sin embargo, en la actualidad siguen siendo utilizados para diagnosticar sepsis, ya que son parámetros fáciles de obtener, de interpretar y de recordar. Por eso mismo, en nuestra opinión, no debe ser omitido ningún parámetro para el correcto diagnóstico de sepsis y menos aún uno tan sencillo de obtener como es la frecuencia respiratoria.

La bacteriemia puede estar presente pero los cultivos negativos no son excluyentes en el diagnóstico de la sepsis. En estudios prospectivos, los hemocultivos positivos se presentaron en un 17 al 27% de los pacientes con sepsis, en un 25 al 53% de los pacientes con sepsis grave y en 69% de los pacientes con shock séptico [13, 93]. En nuestro caso, un 16,7% de los hemocultivos fueron positivos, un 5% de todos los hemocultivos resultaron ser contaminantes. En los distintos estudios publicados, los microorganismos Gram positivos representan entre un 25-50%, los Gram negativos entre un 30-60% y los hongos entre un 2-10% de los casos [9, 20, 89]. La distribución varía dependiendo del tipo de estudio, los factores de riesgo, la edad de la población y el lugar geográfico, entre otras cosas. Nuestros datos muestran una distribución de los agentes etiológicos de los episodios de bacteriemia similar a los datos encontrados en la literatura. Del total de los pacientes, encontramos que un 56% de las bacteriemias significativas estaban producidas por bacterias Gram positivas y un 43,9% por bacterias Gram negativas; no se aislaron hongos.

El laboratorio de Microbiología tiene un papel fundamental en el diagnóstico etiológico. No sólo los hemocultivos son de importancia sino el

cultivo de otros sitios anatómicos en busca del foco de origen de la sepsis. En nuestro estudio, las muestras microbiológicas distintas a los hemocultivos más frecuentemente enviadas fueron: el urocultivo, seguido por muestras respiratorias (esputo/broncoaspirado) y por la antigenuria para *Legionella* spp. y neumococo. El uso de pruebas bioquímicas también es un punto fundamental porque ayuda a identificar los casos de sepsis e incluso en algunos casos a filiar su etiología. La prueba bioquímica menos utilizada fue la procalcitonina (sólo en un 24,7%). Sorprende que en sólo un 52% se solicitara ácido láctico en el momento de la extracción de hemocultivos. Este resultado, a nuestro juicio, indica muy bien el grado de adherencia del "Surviving Sepsis Campaign" y es uno de los datos cuya evolución hay que seguir en estudios ulteriores. Hemos observado que en muchos casos, se solicita gasometría venosa o arterial pero no se solicita el ácido láctico. La hiperlactacidemia puede ser el único indicador de hipoperfusión en pacientes normotensos, e indica la necesidad de llevar a cabo una resucitación agresiva [226]. Por esta razón la medición de lactato debe realizarse de forma precoz en los pacientes con sospecha de sepsis ya que puede modificar la actitud terapéutica inicial.

Nuestras recomendaciones generaron que el uso de pruebas bioquímicas y microbiológicas a las 72hs sea mayor en el Grupo de intervención comparado con el Grupo de control. Las diferencias fueron significativas en: el uso de ácido láctico ($p=0,03$), la PCR ($p=0,05$) y en el uso de la coagulación ($p=0,02$). El uso de la procalcitonina merece una mención especial porque fue mayor en el grupo en el que se realizó la entrevista; sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,27$). Las Unidades de Cuidados Críticos son las que la solicitaron en su mayor parte. La procalcitonina hoy en día es una medida

que puede ayudar al diagnóstico de sepsis, sobre todo si la etiología es bacteriana (ya que los virus por la presencia del interferón gamma inhiben su secreción) pero su uso fuera de Cuidados Intensivos es escaso. No está claro si hay que implementarlo en forma global a nivel hospitalario o debe limitarse a las áreas de Cuidados Intensivos. Sin embargo, cada vez es mayor la importancia que se le da a este marcador en el diagnóstico de sepsis [142, 227, 228] y a su posible utilización para acortar el tiempo de tratamiento antibiótico en las Unidades de Cuidados Intensivos [229, 230]. En nuestra opinión, la procalcitonina es un marcador de importancia relevante y que puede justamente ayudar en los casos en los que el diagnóstico es más difícil, como en los que se desconoce si su etiología puede ser bacteriana o no. Por tal motivo, recomendamos su utilización también fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos.

Al ser tratamientos empíricos, reducir el espectro antimicrobiano resultó difícil. La terapia antimicrobiana recomendada se basó en la presentación clínica, los factores epidemiológicos, incluyendo los microorganismos más habituales, los patrones de resistencia local y la exposición previa a antibióticos. El objetivo fue tratar de cubrir la mayoría de los microorganismos causales dependiendo del foco sospechado y promoviendo que este tratamiento se instaure lo antes posible. De esta manera, al comenzar con un tratamiento empírico efectivo, se ha comprobado que los costes y tiempo de estancia hospitalaria son menores [162, 165, 231]. Los consejos que se realizaron sobre manejo y tratamiento antibióticos fueron altamente aceptados, casi un 80% siguió las recomendaciones realizadas.

Frente a estos resultados, podemos deducir que los consejos realizados por el entrevistador han sido bien aceptados y que la llamada

telefónica resultó ser beneficiosa a la hora de poder aconsejar sobre pruebas que ayuden al diagnóstico de sepsis y modificación del tratamiento empírico.

Nuestras recomendaciones fueron fundamentales para que el número de DDPs de antimicrobianos, días de antibiótico usados y coste en antimicrobianos fueran menores en el Grupo de intervención comparado con el Grupo de control. De esta manera, a través del consejo telefónico se logró instaurar un tratamiento de forma adecuada y rápida. Esta reducción del tratamiento antimicrobiano es beneficiosa ya que evita la aparición de resistencia a antibióticos, disminuye la posibilidad de los efectos adversos y de interacciones medicamentosas. Cuando un tratamiento antimicrobiano se instaura tardíamente, las complicaciones derivadas de la infección son peores, conduciendo a tratamientos más prolongados y al uso de otras medidas invasivas.

Con esto pasamos al apartado de conclusiones.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La entrevista y los consejos diagnósticos y terapéuticos a través del contacto telefónico con los cuidadores de pacientes a los que se solicita hemocultivos son muy bien recibidos.
2. El reconocimiento de la entidad sepsis no se identifica como tal. Menos de la mitad de los profesionales reconocía correctamente una posibilidad de sepsis en pacientes a los que se les había solicitado hemocultivos. La mayor proporción de reconocimiento de sepsis se encontró en los especialistas de Cuidados Intensivos.
3. En el momento de extracción de hemocultivos y ante la sospecha de sepsis no se cumplen, en la mayoría de los casos, las medidas diagnóstico-terapéuticas recomendadas en los protocolos estandarizados.
4. Las recomendaciones realizadas sobre test bioquímicos, pruebas microbiológicas y tratamiento antimicrobiano tuvieron un seguimiento muy importante por los profesionales médicos.
5. El efecto de una llamada telefónica influyó significativamente en la implementación de un tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado, disminuyendo el número de DDPs y días totales de tratamiento.
6. Nuestro procedimiento de llamada se asoció a una reducción del gasto que, estimado solamente por la administración de antimicrobianos, supuso un ahorro de 40 euros por paciente.

7. La llamada telefónica desde Microbiología a pacientes con sospecha de sepsis disminuyó la estancia hospitalaria.

8. Creemos que el Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón tienen un papel trascendental en la alerta precoz de sepsis en el ámbito hospitalario.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBILOGRAFÍA

- [1] Bone RC BR, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74.
- [2] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2155-65.
- [3] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):355-69.
- [4] Hall HI, Song R, Rhodes P, Prejean J, An Q, Lee LM, et al. Estimation of HIV incidence in the United States. *Jama.* 2008 Aug 6;300(5):520-9.
- [5] (NPCR) NPoCR. United States Cancer Statistics (USCS), 2009 Top Ten Cancers. 2009. Página web: http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/topten_cancers.aspx
- [6] Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2003 Jul;4(3):333-7.
- [7] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):15-21.
- [8] Moss M. Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S490-7.

- [9] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
- [10] Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2576-82.
- [11] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med*. 2007 Mar;35(3):763-8.
- [12] Vogel TR. Update and review of racial disparities in sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012 Aug;13(4):203-8.
- [13] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*. 1995 Jan 11;273(2):117-23.
- [14] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1284-9.
- [15] Inigo J, Sendra JM, Diaz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study. *Med Intensiva*. 2006 Jun-Jul;30(5):197-203.
- [16] Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011 Jun(62):1-8.
- [17] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.

- [18] Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Goma G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med.* 2011 Mar;37(3):444-52.
- [19] Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
- [20] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344-53.
- [21] Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1;34(11):1431-9.
- [22] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 19;137(10):791-7.
- [23] Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodriguez-Bano J, Salavert-Lleti M. [Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 Feb;25(2):111-30.
- [24] Mancini N, Carletti S, Ghidoli N, Cichero P, Burioni R, Clementi M. The era of molecular and other non-culture-based methods in diagnosis of sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jan;23(1):235-51.

- [25] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25(4):609-34.
- [26] Wolk DM, Fiorello AB. Code Sepsis: Rapid Methods To Diagnose Sepsis and Detect Hematopathogens: Part II: Challenges to the Laboratory Diagnosis of Sepsis. *Clinical Microbiology Newsletter* 2010;Vol. 32, (Issue 6):Pages 41-9.
- [27] Andrade SS, Bispo PJ, Gales AC. Advances in the microbiological diagnosis of sepsis. *Shock.* 2008 Oct;30 Suppl 1:41-6.
- [28] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.*2010 14(1):R15.
- [29] Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Jun;31(6):1737-41.
- [30] Pova P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1052-6.
- [31] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- [32] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327.
- [33] Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med.* 2006 Dec;32(12):2077.
- [34] Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991 May;163(5):937-45.

- [35] Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009 Jan;25(1):83-101, viii.
- [36] Opal SM. The evolution of the understanding of sepsis, infection, and the host response: a brief history. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011 Mar;23(1):1-27.
- [37] Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*. 2003 Aug;112(4):460-7.
- [38] Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*. 2000 Apr;16(2):179-92.
- [39] Society GS. Sepsis History. Fecha acceso: Julio 2013. Disponible en: www.sepsis-gesellschaft.de
- [40] Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 1989 May;17(5):389-93.
- [41] Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S3-9.
- [42] Diccionario de la lengua Española. Definición de sepsis *Real Academia Española*. Edición número 22, 2001.
- [43] Mandell D, and Bennett's, ed. seventh ed 2009. Section E: Sepsis-Chapter: 70, Robert S. Munford and Antony F. Suffredini. *Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock*
- [44] Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*. 1997 Feb;25(2):372-4.
- [45] Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
- [46] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6.

- [47] Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care*. 2003 Jun;7(3):248-51.
- [48] Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care*. 2003 Jun;7(3):252-5.
- [49] Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care*. 2003 Jun;7(3):256-9.
- [50] Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care*. 2003 Jun;7(3):260-4.
- [51] Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI. Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):322-7.
- [52] Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia-United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990 Jan 19;39(2):31-4.
- [53] Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.
- [54] Ayala-Ramirez OH, Dominguez-Berjon MF, Esteban-Vasallo MD. Trends in hospitalizations of patients with sepsis and factors associated with inpatient mortality in the Region of Madrid, 2003-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Sep 27.
- [55] De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med*. 2006 Sep;24(5):553-9.
- [56] Rodríguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology

workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):234-49.

[57] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):580-8.

[58] Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003 Sep;31(9):2332-8.

[59] Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10(2):R42.

[60] Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):589-96.

[61] Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R180-4.

[62] Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60.

[63] Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007 Apr;33(4):606-18.

[64] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States:

a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1244-50.

[65] Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2005 Sep;18(3):163-71.

[66] Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis. *J Crit Care*. 2010 Sep;25(3):398-405.

[67] Karp G, Perl Y, Fuchs L, Almog Y, Klein M, Vodonos A, et al. Ethnicity and sepsis characteristics and outcomes. Population based study. *Eur J Intern Med*. 2013 Jan;24(1):34-9.

[68] Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1432-40.

[69] Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):R291-8.

[70] Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G. Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PLoS One*. 2010; 7(10):e48307.

[71] Hall MJ, Levant S, Defrances CJ. Trends in inpatient hospital deaths: national hospital discharge survey, 2000-2010. *NCHS Data Brief*. 2013 Mar(118):1-8.

[72] Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care*. 2009;13(1):R28.

[73] Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):754-61.

- [74] Chalfin DB, Cohen IL, Lambrinos J. The economics and cost-effectiveness of critical care medicine. *Intensive Care Med.* 1995 Nov;21(11):952-61.
- [75] Halpern NA, Pastores SM. Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):65-71.
- [76] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW, et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1):1-11.
- [77] Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1464-71.
- [78] Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med.* 1995;155(11):1177-84.
- [79] Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(5):425-34.
- [80] Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama.* 2012 Jun 13;307(22):2390-9.
- [81] Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(12):793-813.

- [82] Schmid A, Burchardi H, Clouth J, Schneider H. Burden of illness imposed by severe sepsis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2002;3(2):77-82.
- [83] Flaatten H, Kvale R. Cost of intensive care in a Norwegian University hospital 1997-1999. *Crit Care.* 2003 Feb;7(1):72-8.
- [84] Schmid A, Schneider H. The economic burden of sepsis in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 30;114(23-24):1023-4; author reply 4.
- [85] Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28(10):1440-6.
- [86] Letarte J, Longo CJ, Pelletier J, Nabonne B, Fisher HN. Patient characteristics and costs of severe sepsis and septic shock in Quebec. *J Crit Care.* 2002 Mar;17(1):39-49.
- [87] Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med.* 2007 Nov;35(11):2538-46.
- [88] Llewelyn MJ, Cohen J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2007 May 15;44(10):1343-8.
- [89] Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990 Aug 1;113(3):227-42.
- [90] Murdoch DR. Microbiological patterns in sepsis: what happened in the last 20 years? *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34 Suppl 4:S5-8.
- [91] Kuehnert MJ, Hill HA, Kupronis BA, Tokars JI, Solomon SL, Jernigan DB. Methicillin-resistant-Staphylococcus aureus hospitalizations, United States. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jun;11(6):868-72.

- [92] Eloy O, Blanc V, Pina P, Gaudart A, Bressolle ML, Plainvert C, et al. Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004. *Pathol Biol (Paris)*. 2006 Oct-Nov;54(8-9):523-30.
- [93] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama*. 1995 Sep 27;274(12):968-74.
- [94] Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997;24(4):584-602.
- [95] Carey WD. Current Clinical Medicine. In: *Clinic C*, ed. Cleveland, Ohio: Saunders, Elsevier Inc 2010:720-5.
- [96] Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1699-713.
- [97] Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 Aug;20(4):345-52.
- [98] Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011 Mar;23(1):41-66.
- [99] Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007 May;170(5):1435-44.
- [100] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
- [101] Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988 Jun;16(3):128-40.

- [102] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
- [103] Jordi Rello JL, Thiago Lisboa. Sepsis Management: PIRO and MODS. Chapter 1: Multiorgan Dysfunction Syndrome (MODS). What is new? J. Vincent, M. Beumier, A. Herpain and K. Donadello. Springer, 2012.
- [104] Morrell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of severe sepsis and septic shock. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Sep;23(3):485-501.
- [105] Malani A, Trimble K, Parekh V, Chenoweth C, Kaufman S, Saint S. Review of clinical trials of skin antiseptic agents used to reduce blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jul;28(7):892-5.
- [106] Suwanpimolkul G, Pongkumpai M, Suankratay C. A randomized trial of 2% chlorhexidine tincture compared with 10% aqueous povidone-iodine for venipuncture site disinfection: Effects on blood culture contamination rates. *J Infect*. 2008 May;56(5):354-9.
- [107] Cockerill FR, 3rd, Torgerson CA, Reed GS, Vetter EA, Weaver AL, Dale JC, et al. Clinical comparison of difco ESP, Wampole isolator, and Becton Dickinson Septi-Chek aerobic blood culturing systems. *J Clin Microbiol*. 1996;34(1):20-4.
- [108] Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002 Oct 1;35(7):842-50.
- [109] Washington JA. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clinic Proc*. 1975;50:91-5.

- [110] Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis.* 1983;5(1):54-70.
- [111] Cockerill FR, 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun 15;38(12):1724-30.
- [112] Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1994 Nov;32(11):2829-31.
- [113] Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Oct;19(4):788-802.
- [114] Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Jun;26(6):559-66.
- [115] Mirrett S, Weinstein MP, Reimer LG, Wilson ML, Reller LB. Relevance of the number of positive bottles in determining clinical significance of coagulase-negative staphylococci in blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2001 Sep;39(9):3279-81.
- [116] Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003 Aug 15;37(4):469-75.
- [117] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1;49(1):1-45.

- [118] Carbonnelle E, Mesquita C, Bille E, Day N, Dauphin B, Beretti JL, et al. MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory. *Clin Biochem*. 2011 Jan;44(1):104-9.
- [119] Fothergill A, Kasinathan V, Hyman J, Walsh J, Drake T, Wang YF. Rapid Identification of Bacteria and Yeasts from Positive-Blood-Culture Bottles by Using a Lysis-Filtration Method and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrum Analysis with the SARAMIS Database. *J Clin Microbiol*. 2013 Mar;51(3):805-9.
- [120] Kiehntopf M, Schmerler D, Brunkhorst FM, Winkler R, Ludewig K, Osterloh D, et al. Mass spectrometry-based protein patterns in the diagnosis of sepsis/systemic inflammatory response syndrome. *Shock*. 2011 Dec;36(6):560-9.
- [121] Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoefft A, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol*. 2008 Sep;197(3):313-24.
- [122] Westh H, Lisby G, Breysse F, Boddinghaus B, Chomarat M, Gant V, et al. Multiplex real-time PCR and blood culture for identification of bloodstream pathogens in patients with suspected sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Jun;15(6):544-51.
- [123] Vince A, Lepej SZ, Barsic B, Dusek D, Mitrovic Z, Seiwert RS, et al. LightCycler SeptiFast assay as a tool for the rapid diagnosis of sepsis in patients receiving antimicrobial therapy. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 5):P8.
- [124] Fernández-Cruz A, Marin M, Kestler M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. The value of adding Septifast(R) to a score for predicting complicated bloodstream infections caused by Gram-positive bacteria or *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2013 Jan 30.

- [125] Brochures with information available at: <http://www.cepheid.com/systems-and-software/genexpert-system>) citado: 2013 5 Mayo
- [126] Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, Davis T, Della-Latta P, Fuller D, et al. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in wound specimens and blood cultures: multicenter preclinical evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA skin and soft tissue and blood culture assays. *J Clin Microbiol.* 2009 Mar;47(3):823-6.
- [127] Cercenado E, Marin M, Burillo A, Martin-Rabadan P, Rivera M, Bouza E. Rapid detection of *Staphylococcus aureus* in lower respiratory tract secretions from patients with suspected ventilator-associated pneumonia: evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA SSTI assay. *J Clin Microbiol.* 2012 Dec;50(12):4095-7.
- [128] Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Mar;69(3):89-95.
- [129] Marshall JC. Biomarkers in critical illness: Good answers, but what is the question? *J Crit Care.* 2012 Oct;27(5):519-21.
- [130] Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009 Jul;37(7):2290-8.
- [131] Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Jun;25(3):328-36.
- [132] Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 Nov-Dec;17(6):1019-25.
- [133] Povoas P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Feb;11(2):101-8.

- [134] Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006 Sep;32(9):1344-51.
- [135] Fazili T, Endy T, Javaid W, Maskey M. Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2012 Dec 1;69(23):2057-61.
- [136] Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):941-52.
- [137] Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
- [138] Meisner M, Tschalkowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998 Jul;24(7):680-4.
- [139] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35.
- [140] Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kuhn F, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in "real life": an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med.* 2012 May 14;172(9):715-22.
- [141] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1996-2003.

- [142] Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *J Hosp Infect.* 2011 Jan;77(1):58-63.
- [143] Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):977-83.
- [144] Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Jun;25(3):321-7.
- [145] Hardaway RM, Williams CH, Vasquez Y. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Semin Thromb Hemost.* 2001 Dec;27(6):577-83.
- [146] Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):627-42, viii.
- [147] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Aug;12(4):315-21.
- [148] Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit Care.* 2009 Sep 10;16(5):151.
- [149] Michaeli B, Martinez A, Revelly JP, Cayeux MC, Chiolero RL, Tappy L, et al. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit Care.* 2012 Jul 27;16(4):R139.
- [150] Balink H, Verberne HJ, Bennink RJ, van Eck-Smit BL. A Rationale for the Use of F18-FDG PET/CT in Fever and Inflammation of Unknown Origin. *Int J Mol Imaging.* 2012:165080.
- [151] Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med.* 2009 Jan;39(1):36-51.
- [152] Kluge S, Braune S, Nierhaus A, Wichmann D, Derlin T, Mester J, et al. Diagnostic value of positron emission tomography combined with

computed tomography for evaluating patients with septic shock of unknown origin. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):316 e1-7.

[153] Simons KS, Pickkers P, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJ, van der Hoeven JG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with CT in critically ill patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):504-11.

[154] Dellinger RP, Vincent JL. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit Care*. 2005;9(6):653-4.

[155] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637.

[156] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):699-709.

[157] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2001 May 31;366(22):2055-64.

[158] Angus BJ, Green ST, McKinley JJ, Goldberg DJ, Frischer M. *Eikinella corrodens* septicaemia among drug injectors: a possible association with 'licking wounds' [letter]. *J Infect*. 1994;28(1):102-3.

[159] FDA. Voluntary market withdrawal of Xigris [drotrecogin alfa (activated)] due to failure to show a survival benefit. 2011 October 25.

[160] Cunha BA. Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Crit Care Clin*. 2008 Apr;24(2):313-34, ix.

[161] Lynch TJ. Choosing optimal antimicrobial therapies. *Med Clin North Am*. 2012 Nov;96(6):1079-94.

- [162] Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. *Clin Chest Med*. 2008 Dec;29(4):677-87, ix.
- [163] Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2009 Oct;25(4):733-51, viii.
- [164] Hutchison RW, Govathoti DA, Fehlis K, Zheng Q, Cottrell JH, Franklin N, et al. Improving severe sepsis outcomes: cost and time to first antibiotic dose. *Dimens Crit Care Nurs*. 2011 Sep-Oct;30(5):277-82.
- [165] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96.
- [166] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999 Feb;115(2):462-74.
- [167] Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Nov;54(11):4851-63.
- [168] Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003 Dec;31(12):2742-51.
- [169] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabopalas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Feb;61(2):436-41.

- [170] Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;765205.
- [171] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010 Aug;38(8):1651-64.
- [172] Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2003 Mar 1;36(5):615-21.
- [173] Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2004 Aug;4(8):519-27.
- [174] Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort. *Clin Infect Dis.* 2013 Jul;57(2):208-16.
- [175] Martínez MP. Importancia del tratamiento antibiótico en la sepsis grave. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva.* 2004;Artículo nº C13. Vol 4 nº 10.
- [176] Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 20;134(4):298-314.
- [177] Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am.* 2004 Sep;18(3):467-511, viii.
- [178] Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis.* 2009 May 15;48 Suppl 4:S254-9.

- [179] Corey GR, Stryjewski ME, Everts RJ. Short-course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 4:S47-51.
- [180] Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2066-72.
- [181] Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Sep;12(5):345-53.
- [182] Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S513-26.
- [183] De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Jun;395(5):489-94.
- [184] Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med*. 2003 Mar;29(3):368-77.
- [185] Yende S, Angus DC, Ali IS, Somes G, Newman AB, Bauer D, et al. Influence of comorbid conditions on long-term mortality after pneumonia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Apr;55(4):518-25.
- [186] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*. 2010 Oct 27;304(16):1787-94.
- [187] Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *Jama*. 1997 Apr 2;277(13):1058-63.
- [188] Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *Jama*. 2010 Oct 27;304(16):1833-4.

- [189] Guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. The International Sepsis Forum. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S1-134.
- [190] Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M. An international survey: Public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):167-70.
- [191] Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care.* 2004 Dec;8(6):R409-13.
- [192] Assuncao M, Akamine N, Cardoso GS, Mello PV, Teles JM, Nunes AL, et al. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? *J Crit Care.* 2010 Dec;25(4):545-52.
- [193] Robson W, Beavis S, Spittle N. An audit of ward nurses' knowledge of sepsis. *Nurs Crit Care.* 2007 Mar-Apr;12(2):86-92.
- [194] McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med.* 1962;110:847-55.
- [195] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
- [196] Wayne P e. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing;. Twentieth Informational Supplement Pennsylvania: CLSI. 2010.
- [197] Bal G, Sellier E, Gennai S, Caillis M, Francois P, Pavese P. Infectious disease specialist telephone consultations requested by general practitioners. *Scand J Infect Dis.* 2011 Dec;43(11-12):912-7.
- [198] Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2725-32.

- [199] Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):491-9.
- [200] Arriaga AF, Bader AM, Wong JM, Lipsitz SR, Berry WR, Ziewacz JE, et al. Simulation-based trial of surgical-crisis checklists. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):246-53.
- [201] Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust*. 2004 Oct 18;181(8):428-31.
- [202] Kleinpell R, Aitken L, Schorr CA. Implications of the new international sepsis guidelines for nursing care. *Am J Crit Care*. 2013 May;22(3):212-22.
- [203] Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin*. 2012 Jan;28(1):57-76, vi.
- [204] Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *Jama*. 2008 May 21;299(19):2294-303.
- [205] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858-73.
- [206] Bouza E, Sousa D, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 15;39(8):1161-9.
- [207] Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the

appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1999;29(1):60-6; discussion 7-8.

[208] Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Jul;19(7):493-500.

[209] Nathwani D, Davey P, France AJ, Phillips G, Orange G, Parratt D. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. *Qjm*. 1996;89(10):789-97.

[210] Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *J Clin Pathol*. 1997;50(12):1010-2.

[211] Fowler VG, Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27(3):478-86.

[212] Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(4):527-35.

[213] Ziglam HM, Morales D, Webb K, Nathwani D. Knowledge about sepsis among training-grade doctors. *J Antimicrob Chemother*. 2006 May;57(5):963-5.

[214] Fernández RB, Miguel; Galera, Angel; Rodríguez, William; Torres-Palacios, Alfonso; Rodríguez-Vega, Gloria; Rive-Mora, Ernesto. Sepsis: A Study of Physician's Knowledge About the Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*. 2005 December;Volume 33 (Issue 12):p A160.

[215] Tromp M, Bleeker-Rovers CP, van Achterberg T, Kullberg BJ, Hulscher M, Pickkers P. Internal medicine residents' knowledge about

sepsis: effects of a teaching intervention. *Neth J Med.* 2009 Oct;67(9):312-5.

[216] Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R764-70.

[217] Hutchison RW, Govathoti DA, Fehlis K, Zheng Q, Cottrell JH, Franklin N, et al. Improving severe sepsis outcomes: cost and time to first antibiotic dose. *Dimens Crit Care Nurs.* 2011 Sep-Oct;30(5):277-82.

[218] Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54(11):4851-63.

[219] MacArthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 15;38(2):284-8.

[220] Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med.* 2013 Jan 17;368(3):197-9.

[221] Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva, II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr;21(2):137-43.

[222] Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer.* 2006 Jul;14(7):763-9.

[223] Becker JH, Wu SC. Fever--an update. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010 Jul-Aug;100(4):281-90.

- [224] Perlino CA. Postoperative fever. *Med Clin North Am*. 2001 Sep;85(5):1141-9.
- [225] Herrejón EP. Curso sepsis grave: capítulo 1. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. Junio 2004;Artículo nº C1. Vol 4 nº 6.
- [226] Herrejón EP. Tratamiento del enfermo con sepsis grave. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. 2005 marzo;Artículo nº C3. Vol 5 nº 3.
- [227] Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care*. 2004 Sep;19(3):152-7.
- [228] Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2560-9.
- [229] Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):379-87.
- [230] Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Dalla Valle Martino M, Dos Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;76(3):266-71.
- [231] Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31 Suppl 4:S131-8.

10. ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario protocolizado

Fecha recepción HC:

__/__/__

Número de caso:

GRUPO DE ALEATORIZACIÓN

1. **GRUPO A: ENTREVISTA (CASOS)**
2. **GRUPO B: NO ENTREVISTA (CONTROLES)**

ENCUESTA REALIZADA POR

Nombre y Apellido: _____

- 1-Residente 2-Adjunto 3-Jefe sección/servicio 4-Becario

DATOS DEL PACIENTE

1. Iniciales paciente:

2. Fecha de nacimiento:

3. Sexo (1: varón; 2: mujer):

4. Número de historia clínica:

5. Fecha de ingreso hospitalario

6. Servicio de ingreso (0: Médico; 1: Oncológico; 2: Quirúrgico; 3: Cuidados Intensivos Adultos; 4: Reanimación;):

7. Especificar Servicio (códigos en tabla)

8. Cama

9. Teléfono contacto: _____

1	Cardiología
2	C.Cardíaca
3	C.General I
4	C.General II
5	C.General III
6	C.Maxilofacial
7	C.Traumatología
8	C.Pedriátrica
9	C.Plástica
10	C.Torácica
11	C.Vascular
12	Dermatología
13	Endocrinología
14	Estomatología
15	Geriatría
16	Ginecología

17	Hematología
18	Infeciosas
19	M.Digestivo
20	M.Interna I
21	M.Interna II
22	M.Interna III
23	Nefrología
24	Neonatología
25	Neumología
26	Neurocirugía
27	Neurología
28	Obstetricia
29	Oftalmología
30	Oncología
31	O.R.L.
32	Pedriátria

33	Psiquiatría
34	Reanimación
35	Rehabilitación
36	Reumatología
37	Urgencias
38	Urología
39	U.Paliativos
40	U.Dolor
41	U.Coronaria
42	U.C.P.
43	UCI Adultos
44	Otros

APROXIMACIÓN TELEFÓNICA

APROXIMACIÓN TELEFÓNICA A ENFERMERÍA

Hora en la que se inicia llamada a enfermería

Se logra establecer contacto con interlocutor válido?

1. SI
2. NO

Hora en la que se encuentra un interlocutor válido

Nº intentos telefónicos para la realización de la encuesta a enfermería

Nº de personas contactadas hasta localizar a la enfermera/o

APROXIMACIÓN TELEFÓNICA AL MEDICO

Hora en la que se inicia llamada al médico

Se logra establecer contacto con interlocutor válido?

1. SI
2. NO

Hora en la que se encuentra un interlocutor válido

Nº intentos telefónicos para la realización de la encuesta al médico

Nº de personas contactadas hasta localizar al médico

APROXIMACIÓN TELEFÓNICA (RESUMEN)

Se realiza la entrevista a:

1. Médico y enfermera responsables del paciente
2. Sólo al médico responsable del paciente
3. Sólo al enfermera responsable del paciente
4. Médico no responsables del paciente
5. Enfermera no responsables del paciente
6. Otras: _____

OBSERVACIONES SOBRE APROXIMACIÓN TELEFÓNICA: (mencionar si necesario)

ENTREVISTA A ENFERMERÍA

Explicación protocolo a enfermería:

Mi nombre es _____, soy (residente/adjunto/jefe de sección o servicio). Tú llevas al paciente _____?, te llamo desde el Servicio de Microbiología porque hemos recibido unos hemocultivos de este paciente y quería preguntarte algunas cosas sobre él. Estamos intentando alertar sobre pacientes que puedan tener sepsis con el fin de mejorar la alerta microbiológica de la sepsis en nuestro hospital. No te llamo para informarte de los hemocultivos. Esta entrevista es anónima

Podrías ayudarme con unos datos de este enfermo?

1. SI
2. NO
3. NO desea realizar la entrevista porque ya ha participado anteriormente

En caso de contestar NO se finaliza la entrevista

En caso de contestar SI, COMPLETAR las siguientes preguntas

Serías tan amable de coger la hoja de enfermería del paciente para responder unas preguntas.

¿Cuál es el puesto de trabajo que ocupas?

1. Suplencias (temporario)
2. Plantilla (fijo)

¿Podrás decirme si ya te han realizado esta entrevista previamente?

1. SI
2. NO
3. NO RECUERDA

¿Me podrías decir a qué hora se han extraído los HC?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

Si lo sabe, a qué hora se han extraído?

Los HC se han extraído por (marcar la mejor opción):

1. Sospecha de infección tras evaluación médica
2. Sospecha de infección tras evaluación de la enfermera
3. Protocolo automatizado de fiebre y hemocultivos
4. Otra razón: _____
5. No sabe

En caso de **no** ser por petición médica específica, ¿Has avisado a su médico tras la extracción de hemocultivos para evaluación del paciente?

1. SI
2. NO

Si la respuesta es afirmativa,

¿Cuál ha sido la respuesta del médico ante tu llamada? (marcar opción):

1. Acude inmediatamente
2. Te ha dado una orden telefónica/verbal
3. No realiza ninguna acción
4. No le ha sido posible contactar con el médico

¿Se han iniciado otros estudios de laboratorio además de los hemocultivos?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

En el momento de la llamada, ¿Tiene el paciente prescrito tratamiento antibiótico?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

En caso de que los tenga prescrito, elija una de las siguientes situaciones que mejor se adapte al paciente:

1. Prescritos tras extracción de HC y ya administrada la 1º dosis
2. Prescritos tras extracción de HC y no administrada aun la 1º dosis
3. Prescritos antes de la extracción de HC y no modificado tras extracción
4. Prescritos antes de la extracción de HC y modificado tras extracción
5. Modificado tras extracción y no administrada aun la 1º dosis
6. No sabe en qué momento se prescribieron
7. Otra opción:_____

¿Sabes a qué hora se ha administrado la primera dosis de antibiótico?

1. SI
2. NO
3. NO PROCEDE

Si lo sabe, ¿A qué hora se han administrado?

¿Podrías decirme el valor de la Tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca del paciente más próximas a la extracción de HC?

TA___/___mmHg

T°:_____°C

FC:_____lpm

En base a todo lo que sabes, ¿Crees que este paciente está séptico?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

¿Deseas recibir información sobre sepsis?

1. SI
2. NO
3. YA TIENE INFORMACIÓN

Medio por el que está interesado a recibir la información (completar):

1. Correo convencional (nombre y planta para envío):_____
2. Correo electrónico:_____

¿Estarías dispuesto a repartir esta información con el resto de tu equipo de trabajo?

1. SI
2. NO

ENTREVISTA AL MÉDICO

Explicación protocolo al médico:

Mi nombre es _____, soy (residente/adjunto/jefe de sección o servicio). Tú llevas al paciente _____?, te llamo desde el Servicio de Microbiología porque hemos recibido unos hemocultivos de este paciente y quería preguntarte algunas cosas sobre él. Estamos intentando alertar sobre pacientes que puedan tener sepsis con el fin de mejorar la alerta microbiológica de la sepsis en nuestro hospital. Esta entrevista es anónima

Podrías ayudarme con unos datos de este enfermo?

1. SI
2. NO
3. NO desea realizar la entrevista porque ya ha participado anteriormente

En caso de contestar NO se finaliza la entrevista

En caso de contestar SI COMPLETAR las siguientes preguntas

Categoría del facultativo encuestado

1-Residente 2-Adjunto 3-Jefe sección/servicio

¿Es el médico a cargo del paciente?

1. SI
2. NO

En caso de responder NO explicar a quién se le realiza entrevista

Especialidad médica del entrevistado (códigos)

1	Cardiólogo	17	Nefrologo
2	Cirujano general	18	Neumologo
3	C. cardíaco	19	Neurocirujano
4	Maxilofacial	20	Neurologo
5	Traumatólogo	21	Obstetra
6	C.Plástica	22	Oftalmologo
7	C.Torácica	23	Oncologo
8	C. Vascular	24	ORL
9	Dermatologo	25	Psiquiatra
10	Endocrinologo	26	Rehabilitador
11	Geriatra	27	Emergentologo
12	Ginecologo	28	Intensivista
13	Hematologo	29	Anestesiólogo
14	Infecciosas	30	Urólogo
15	Digestivo	31	Médico de Flia
16	Internista	32	Otros:

¿Podrás decirme si ya te han realizado esta entrevista previamente?

1. SI
2. NO
3. NO RECUERDA

¿Sabes que se le han extraído HC a su paciente?

1. SI
2. NO

¿Me podrías contar algo de este paciente?

Breve resumen del cuadro clínico

CONOCIMIENTO DE SEPSIS

El paciente respecto del cual nos has enviado hemocultivos, en el momento de la extracción tenía:

(1. SI, 2. NO, 3. NO SABE)

1. Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o Hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$)
2. Taquicardia ($\text{FC}>90$ lpm)
3. Taquipnea (>20 rpm) o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
4. Leucocitosis (> 12000 leucocitos/mm³) leucopenia (<4000 /mm³)

¿Crees que este cuadro es debido a una infección?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

Si crees que es de origen infeccioso ¿Cuál es el origen más probable? (marcar con una X)

1 Respiratorio , 2 Abdominal , 3 Urinario , 4 Piel y tejidos blandos , 5

Endovascular/CVC , 6 SCN , 7 Desconocido , 8 Otros:

¿Te parece que tu paciente tiene una sepsis?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

El cuadro que motivó la extracción de hemocultivos, ¿Ha motivado la extracción de pruebas complementarias?

1. SI
2. NO

En caso **afirmativo**, completar las siguientes preguntas

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1. SI, 2. NO, 3. NO SABE

¿Simultáneamente a la extracción de HC se han solicitado siguientes análisis?

Se han extraído niveles de PCR

Se han extraído creatinina y urea

Se ha extraído coagulación

Se ha extraído bilirrubina

Se ha extraído hemograma

Se ha extraído niveles de lactato

Se ha extraído niveles de procalcitonina (PCT)

Nº total de pruebas bioquímicas realizadas:

¿El cuadro que motivó la extracción de hemocultivos, ha motivado la solicitud de pruebas de imagen?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

En caso **afirmativo**, marcar con una X las pruebas solicitadas

1 Rx tórax , 2 Rx abdomen , 3 Eco abdominal , 4 Eco genitourinaria , 5 Eco

piel y partes blandas , 6 TAC abdominal , 7 TAC SNC , 8 TAC torácico , 9

Otros:

Nº total de pruebas de Dx por imagen realizadas:

¿El cuadro que motivó la extracción de hemocultivos, ha motivado la solicitud de muestras microbiológicas adicionales?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

En caso afirmativo, marcar con una X las pruebas solicitada

1 Urocultivo , 2 Esputo , 3 Coprocultivo , 4 Toxina *C. difficile* , 5 Exudado herida/SGA o Biopsia , 6 Ag neumococo y legionella en orina , 7. Colecciones abdominales , 8 Cultivo punta catéter , 9 LCR , 10 Otros

Nº total de pruebas microbiológicas realizadas:

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En el momento de la llamada, tiene el paciente prescrito tratamiento antibiótico?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

En caso de que los tenga prescrito, elija una de las siguientes situaciones que mejor se adapte al paciente:

1. Prescritos tras extracción de HC y ya administrada la 1º dosis
2. Prescritos tras extracción de HC y no administrada aun la 1º dosis
3. Prescritos antes de la extracción de HC y no modificado tras extracción
4. Prescritos antes de la extracción de HC y modificado tras extracción
5. Modificado tras extracción y no administrada aun la 1º dosis
6. No sabe en qué momento se prescribieron
7. Otra opción

¿Sabes si el paciente tuvo tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses?

1. SI
2. NO
3. NO SABE

EVOLUCIÓN

Si el paciente NO se encuentra ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos, elija una de las siguientes situaciones que mejor se adapte al paciente:

1. Se contacta con UCI/ADA pero no es valorado
2. Se contacta con UCI/ADA, es valorado, pero no cumple criterios de ingreso
3. Se contacta con UCI/ADA, es valorado y cumple criterios de ingreso
4. No se contacta con UCI/ADA
5. No cumple criterios para ingreso en UCI/ADA por enfermedad actual

CONSEJO DIAGNÓSTICO

A juicio del entrevistador, el médico entrevistado:

1. No necesita consejo diagnóstico
2. Necesita consejo diagnóstico
3. Poco receptivo para aceptar consejo diagnóstico

¿Se aconsejan pruebas diagnósticas NO microbiológicas?

1. SI
2. NO

En caso afirmativo, marcar con una X las pruebas recomendadas

1 PCR , 2 Creatinina y urea , 3 Coagulación , 4 Bilirrubina

5. Hemograma , 6 Niveles de lactato , 7 PCT

Nº de pruebas bioquímicas recomendadas:

¿Se aconsejan pruebas diagnósticas microbiológicas?

1. SI
2. NO

En caso afirmativo, marcar con una X las pruebas recomendadas

1 Urocultivo , 2 Esputo , 3 Coprocultivo , 4 Toxina *C. difficile* ,

5 Ex herida/S. grupo A, Biopsia , 6 Ag neumococo y legionella en orina ,

7 Colecciones abdominales , 8 Cultivo punta catéter , 9 LCR , 10 Otros:

Nº de pruebas microbiológicas recomendadas:

¿Se aconsejan pruebas de diagnóstico por imagen?

1. SI
2. NO

En caso afirmativo, marcar con una X las pruebas recomendadas

1 Rx tórax , 2 Rx abdomen , 3 Eco abdominal , 4 Eco genitourinaria , 5 Eco

piel y partes blandas , 6 TAC abdominal , 7 TAC SNC , 8 TAC torácico , 9

Otros

Nº de pruebas de diagnóstico por imagen recomendadas:

CONSEJO TRATAMIENTO

A juicio del entrevistador, el médico entrevistado:

1. No necesita consejo terapéutico
2. Necesita consejo terapéutico
3. Poco receptivo para aceptar consejo terapéutico

Tipo de consejo terapéutico:

Cambio sugeridos

1. Se recomienda iniciar tratamiento empírico
2. Se recomienda modificar tratamiento empírico
3. Se recomienda finalizar tratamiento empírico

Mencionar ATB actual _____

Mencionar ATB aconsejado _____

Modificaciones sugeridas (según protocolo sepsis)

1. Se amplía cobertura para GRAM +
2. Se amplía cobertura para GRAM –
3. Se reduce cobertura para GRAM +
4. Se reduce cobertura para GRAM –
5. Se amplía cobertura para ambos microorganismos
6. Se reduce cobertura para ambos microorganismos

Tratamiento antifúngico

1. Se añade tratamiento antifúngico
2. Se retira tratamiento antifúngico
3. Se modifica tratamiento antifúngico
4. Ninguna de las anteriores

El entrevistador recomienda IC con microbiología

1. SI
- 2.NO

El entrevistador recomienda contactar con UCI

1. SI
- 2.NO

Otras recomendaciones (especificar): _____

SATISFACCIÓN DEL MÉDICO

¿Deseas recibir información sobre sepsis?

1. SI
2. NO
3. YA TIENE INFORMACIÓN

Medio por el que está interesado a recibir la información (completar):

1. Correo convencional (nombre y planta para envío): _____
2. Correo electrónico: _____
3. Se lleva en forma personal

¿Estarías dispuesto a repartir esta información con el resto de tu equipo de trabajo?

1. SI
2. NO

Podrías valorar en una escala de 0-10 la utilidad de esta entrevista

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0: nada útil
10: muy útil

OBSERVACIONES (por favor escriba aquí cualquier información que considere relevante)

**DATOS CLÍNICOS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO
A COMPLETAR AL ALTA O FALLECIMIENTO DEL PACIENTE**

Enfermedad de base*** (clasificación de McCabe y Jackson):

- 1. Rápidamente mortal** (muerte esperada en menos de 2 meses)
2. Últimamente mortal (muerte esperada en menos de 4 años)
3. No mortal (no se espera la muerte en los próximos 4 años)
***** NO CONSIDERAR EL EPISODIO SINO LA ENFERMEDAD DE BASE**

Comorbilidad de Charlson modificada:

PUNTUACION: SI = 1, NO = 0	Puntuación	PUNTUACION: SI = 2, NO = 0	Puntuación
		Hemiplejía	
Infarto de miocardio		Nefropatía moderada/ grave	
Insuficiencia cardiaca congestiva		Diabetes con repercusión orgánica	
Enfermedad vascular periférica		Cualquier tumor	
Diabetes		Leucemia/linfoma	
Enfermedad cerebrovascular		PUNTUACION: SI = 3, NO = 0	
Demencia		Hepatopatía moderada/ grave	
Enfermedad pulmonar crónica		PUNTUACION: SI = 6, NO = 0	
Colagenosis		Tumor metastático	
Enfermedad ulcerosa		SIDA	
Hepatopatía leve		PUNTUACION: SI = 1, NO = 0	
		Cada 10 años sobre 40 años	

Otros datos:

Trasplantado: 1-SI 2-NO

Tumor activo: 1-SI 2-NO

Tratamiento QT/RT actual: 1-SI 2-NO

Qué criterios de de SRIS cumple?

Sólo se completará este apartado en el Grupo B (casos)

(1. SI, 2.NO, 3.NO SE SABE)

Fiebre (>38°C) o Hipotermia (< 36°C)

Taquicardia (FC>90 lpm)

Taquipnea (>20 rpm)

Leucocitosis (> 12000 leucocitos/mm³) leucopenia (<4000/mm³)

MAYOR DETERIORA CLINICO ALCANZADO DURANTE EPISODIO:



1= No criterios de sepsis **2=Sepsis** **3=Sepsis grave** **4= Shock séptico**

SRIS: Respuesta sistémica manifestada por dos o más de las siguientes condiciones: a) Temperatura >38°C o <36°C; b) Frecuencia cardíaca >90 lpm; c) Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/ min o PaCO2 <32 mm Hg, d) Más de 12000 leucocitos/ mm³, <4,000 /mm³, o >10% de células inmaduras (cayados).

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

SEPSIS GRAVE: Sepsis asociado a disfunción de órganos, hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración del nivel de conciencia) o hipotensión.

SHOCK SÉPTICO: Sepsis con hipotensión (TAS < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg o reducción de > 40 mmHg con respecto a la tensión basal) que persiste a pesar de la administración adecuada de fluidos, acompañado de alteraciones de la perfusión tisular.

POSIBLE FOCO

Posible foco	Marque con (X)
Urinario - Cistitis - Pielonefritis - Prostatitis	
Vía aérea inferior: - Neumonía - Bronquitis	
Vía aérea superior: - faringitis - Otitis - Amigdalitis - Sinusitis	
Abdominal: - Colangitis - Gastroenteritis	
Piel y partes blandas y óseo - Celulitis - Artritis - Osteomielitis	
SNC	
Endovascular/CVC	
Sin foco aparente	
Otros focos:	

ADQUISICIÓN



1.- NOSOCOMIAL

2.- ASOCIADA A LA ATENCIÓN SANITARIA

- a.- Hospitalización por más de 2 días en los últimos 90 días
- b.- Pacientes procedentes de asilos y residencias de ancianos
- c.- Hospitalización a domicilio
- d.- Diálisis crónica en los últimos 30 días
- e.- Cura de herida en domicilio

3. - COMUNITARIA

USO DE RECURSOS BIOQUÍMICOS, MICROBIOLÓGICOS Y DX. IMAGEN (dentro de las 72 hs desde la extracción de HC):

1. SI
2. NO

HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA:

Se han extraído niveles de PCR	<input type="checkbox"/>
Se han extraído creatinina y urea	<input type="checkbox"/>
Se ha extraído coagulación	<input type="checkbox"/>
Se ha extraído bilirrubina	<input type="checkbox"/>
Se ha extraído hemograma	<input type="checkbox"/>
Se ha extraído niveles de lactato	<input type="checkbox"/>
Se ha extraído niveles de procalcitonina (PCT)	<input type="checkbox"/>

TOTAL N° de pruebas bioquímicas:

¿Se siguen recomendaciones de hemograma y bioquímica?

1. SI
2. SI, EN FORMA PARCIAL
3. NO
4. NO SE DIERON CONSEJOS TERAPÉUTICOS

PRUEBAS DE IMAGEN:

Rx tórax	<input type="checkbox"/>
Rx abdomen	<input type="checkbox"/>
Eco abdominal	<input type="checkbox"/>
Eco genitourinaria	<input type="checkbox"/>
Eco piel y partes blandas	<input type="checkbox"/>
TAC abdominal	<input type="checkbox"/>

TAC SNC

Otros _____

TOTAL N° de pruebas de imagen:

¿Se siguen recomendaciones de Pruebas de imagen?

1. SI
2. SI, EN FORMA PARCIAL
3. NO
4. NO SE DIERON CONSEJOS TERAPÉUTICOS

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS:

Urocultivo

Espuito

Coprocultivo

Toxina *C. difficile*

Ex herida/S. Grupo A, Biopsia

Ag pneumococco y legionella en orina

Colecciones abdominales

Cultivo punta catéter

LCR

Otros _____

TOTAL N° de pruebas microbiológicas:

¿Se siguen recomendaciones de pruebas microbiológicas?

1. SI
2. SI, EN FORMA PARCIAL
3. NO
4. NO SE DIERON CONSEJOS TERAPÉUTICOS

HEMOCULTIVOS

¿Cuál fue el resultado de los Hemocultivos?

1. NEGATIVOS
2. POSITIVOS

En caso de positividad,

Resultado de HC:

¿Es um posible contaminante?

1. SI
2. NO

¿Es una bacteriemia polimicrobiana?

1. SI
2. NO

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO Y/O ANTIFÚNGICO

Tratamiento recibido desde la extracción de HC

Fármaco (Nombre, dosis, vía de administración)	Fecha inicio	Fecha fin	DDPs

Se siguieron los consejos terapéutico?

1. SI
2. SI, EN FORMA PARCIAL
3. NO
4. NO SE DIERON CONSEJOS TERAPÉUTICOS

Días con ATB recibidos desde la extracción de HC	<input type="text"/>
DDP's totales de ATB recibidos desde la extracción de HC	<input type="text"/>

EVOLUCIÓN (seguimiento durante 30 días posteriores a la extracción de HC)

Ingreso en UCI?

1. SI
2. NO

Fecha hospitalización en UCI

Fecha alta de UCI

Fecha de alta hospitalaria

Motivo de alta hospitalaria

1. Curación
2. Mejoría
3. Muerte
4. Otros
5. Desconocido
6. Paciente todavía ingresado a los 30 días

Alta desde el Servicio de Urgencias?

1. SI
2. NO

Diagnóstico al alta o *exitus*: _____

En caso de *exitus*, ¿la muerte está relacionada al episodio?

1. SI
2. NO

Anexo 2: Carta de agradecimiento



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

De: Dr. Emilio Bouza

A:

Estimado colega,

El Servicio de Microbiología del Hospital General Gregorio Marañón agradece tu interés en recibir información sobre SEPSIS.

En este sobre encontrarás:

- 1) Protocolo de SEPSIS realizado por el comité de infecciones
- 2) Checklist para aplicar en todo paciente en el que se sospeche sepsis

Si deseas más información no dudes en contactar con el Servicio de Microbiología.

Dr. Emilio Bouza

Jefe de Servicio de Microbiología y Enfermedades
infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo 46, 28007. Madrid. España. Tno +34-91-5868453

Madrid a de del 2012

Anexo 3: Tríptico de sepsis

PROTOCOLO DETECCIÓN DE SEPSIS

CLASIFICACIÓN

MANEJO

1ER PASO: IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE SÉPTICO:

- Infección probada o sospechada.
- 2 o más criterios de SRIS

Si cumple los 2 criterios



2º PASO: VALORACIÓN COMPROMISO TISULAR:

- Signos de hipoperfusión tisular:
 - Obnubilación.
 - Livideces.
 - Lactato arterial ≥ 2 o venoso >4 .

Ante toda sepsis



3º PASO: EVALUACIÓN FUNCIÓN DE ÓRGANOS:

- Hipotensión o hipoperfusión tras resucitación volumétrica (1).
- Fracaso orgánico asociado a la sepsis, con independencia del compromiso hemodinámico (2).
- Cualquier situación clínica que implique probable mala evolución (3)
Ej: progresión radiológica, crisis convulsiva, reagudización de comorbilidades previas, etc...



Ante toda infección



INFECCIÓN AISLADA

- Identificación del foco.
- Drenaje del mismo (si precisa).
- Toma de muestras microbiológicas.
- Inicio ATB precoz.
- Determinación de lactato arterial.
- Analítica completa.
- Monitorización ctes fisiológicas:
 - diuresis, TA, nivel conciencia

Si cumple algún criterio



Si mejora

SEPSIS CON HIPOPERFUSIÓN TISULAR:

- Medidas anteriormente descritas
- Expansión volumétrica con cristaloides 20-30 ml/Kg (en 30-60 min).

1. SHOCK SÉPTICO.
2. SEPSIS GRAVE.
3. SEPSIS + SITUACIÓN RIESGO VITAL

VALORACIÓN POR UCI

BUSCA: 40679
Telefono: 78315 / 78615

VARIABLES QUE DEFINEN DISFUNCIÓN ORGÁNICA:

- **Respiratorio:**
 - Hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 300$) o VM.
- **Hemodinámica / circulatorio:**
 - Hipotensión arterial ($PAS < 90$, $PAM < 65$)
 - Lactato arterial > 2 mmol/L o uso DVA.
- **Renal:**
 - Oliguria (diuresis < 0.5 ml/h en 2 horas).
 - Creatitina > 2 mg/dl o incremento > 0.5
- **Hepático:**
 - Hiperbilirubinemia ($BT > 2.0$ mg/dl).
 - Coagulopatía ($INR > 1.5$, $APTT > 60''$)
- **Hematológico:**

MEDIDAS A REALIZAR EN LAS PRIMERAS 6 HORAS

* Solo en unidades especiales, preferentemente en UCI

- Medición del lactato arterial y hemocultivos.
- Inicio precoz (< 2 horas) del tratamiento antibiótico.
- En presencia de hipotensión o lactato > 3 mmol/L
 - Resucitación con cristaloides 20-30 ml/Kg
 - Si no respuesta o hipotensión severa; iniciar DVA (Dopamina / Noradrenalina)*.
- Si Shock séptico o lactato > 3 tras resucitación*
 - Medir DVC (mantener DVC < 8 mmHg)

OBJETIVOS DE LAS PRIMERAS 6 HORAS

- TAM > 65 mmHg, PVC 8 – 12 mmHg (12-15 si VM)
- Diuresis > 0.5 cc/Kg / h. SvcO₂ $> 70\%$.
- Obtención de muestras microbiológicas, ATB

MEDIDAS A REALIZAR EN PRIMERAS 24 HORAS.

- **Corticoides:** Adm. hidrocortisona (máx 300 mg/día) solo en hipoTA refractaria a DVA.
- **Otros:** glucemia < 150 mg/dl (evitar hipoglucemias), VM (Vt < 6 ml/Kg y Pm < 30)

USO DE BIOMARCADORES

- Niveles de Proteína C reactiva (PCR) > 20 mg/dl y Procalcitonina (PCT) > 2 ng/ml en sepsis grave, leucocitosis/leucopenia orienta causa bacteriana.
- PCR < 8 y PCT < 0.5 , probabilidad de bacteriemia / sepsis bacteriana $< 1 - 2\%$ (sin hepatopatía).

MUESTRAS MICROBIOLÓGICAS:

- **HEMOCULTIVOS:**
 - Siempre, 3 set (anaerobio/aerobio), 5-10cc/botella, antes de ATB, preferible con fiebre, de distintos puntos venopunción, de manera simultánea, sin esperas.
- **MUESTRAS SEGÚN EL FOCO:**
 - Respiratorio: secreciones bronquiales, líquido pleural y determinaciones antigénicas en orina (legionella y neumococo).
 - Abdominal: colecciones abdominales (percutáneas o lecho quirúrgico).
 - Urológico: orina espontánea, nefrostomía o SV recién puesta.
 - Piel/tej blandos: Secreciones frescas o biopsia de herida. Test rápido *S. pyogenes*.
 - Dispositivos IV: cultivo de punta o hemocultivos diferenciales de tiempo.
 - SNC: LCR y otras muestras.

FOCO	Sepsis comunitaria que requieren ingreso hospitalario*	Sepsis relacionada con la asistencia sanitaria*	Sepsis nosocomial
RESPIRATORIO	Cefalosporina 3ª ± levofloxacino Si aspiración: Amoxi-clav o carbapenem)	Meropenem + Linezolid.	<u>Precoz (<5d)</u> : igual q comunitaria <u>Tardía (>5d)</u> : Linezolid + meropenem.
ABDOMINAL	Amoxi-clavulánico 2 g/8h o Ertapenem	Carbapenem o piperacilina-tazobactam.	Carbapenem o piperacilina-tazobactam ± vancomicina. Cubrir <i>Candida</i> si perforación o dehiscencia
URINARIO	Cefalosporina 3ª (Tto enterococo si SV permanente: piperacilina-tazobactam)	Ertapenem Alternativas: peni antiPseudomonas o carbapenem +- aminoglucósido.	Piperacilina-tazobactam o carbapenem ± aminoglucósido.
PIEL T. BLANDOS	<u>Celulitis</u> : cefazolina o amoxiclavulánico <u>Fascitis necrotizante</u> : <i>S. pyogenes</i> : penicilina + clindamicina. Sin microorganismo: carbapenem + vanco.	<u>Celulitis</u> : cefazolina o amoxiclav. <u>Fascitis necrotizante</u> : <i>S. pyogenes</i> : peni + clinda. Sin microorg: carbapenem + vanco <u>Herida Ox</u> : Carbapenem o piperacilina-tazobactam + vanco	<u>Herida Ox</u> : Carbapenem o piperacilina-tazobactam + vancomicina
ENDOVASC CVC	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico de endocarditis	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico <u>CVC</u> : Vancomicina ± carbapenem	<u>Endocarditis</u> : ver tríptico. <u>CVC</u> : Vanco + carbapenem ± antifúngico
SNC	Cefotaxima (dosis altas) ± ampicilina	Meropenem 2g/8h +Vanco	Meropenem 2g/8h +Vanco
DESCONOCIDO	Cefalosporinas 3ª Alternativas: Carbapenem + vanco ± amikacina (si F de riesgo* o cuadro fulminante)	Carbapenem + vancomicina o daptomicina	Carbapenem + vancomicina o daptomicina ± amikacina ± antifúngico
ALÉRGICOS βLACTÁMICOS	<u>Gram+</u> : vanco, dapto, linezolid. <u>Gram-</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos	<u>Gram+</u> : vanco, dapto, linezolid, tigeciclina <u>Gram-</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos, tigeciclina, colistina	<u>Gram+</u> : vanco, dapto, linezolid, tigeciclina. <u>Gram-</u> : aztreonam, quinolonas. aminoglucósidos, tigeciclina, colistina

*CONSIDERAR COBERTURA PARA: **SAMR**: asociada con la asistencia sanitaria, colonización por SAMR; **Pseudomonas**: tto crónico esteroides, inmunodeprimidos, ATB previa; **BLEE**: asociada con la asistencia sanitaria, antibioterapia previa, colonización por BLEE; **Candida**: sin mejoría con ATB, NPT, cirugía abdominal, colonización por *Candida* en más de 2 sitios no contiguos

DESESCALAR EN FUNCIÓN DE RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS.

ATENCIÓN PRECOZ DEL PACIENTE CON SEPSIS, SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO / TERAPÉUTICO

COMITÉ DE INFECCIONES.
Grupo de Sepsis.

H.G.U. GREGORIO MARAÑÓN

SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA
Tfno: 78315 / 78615. Busca: 40679.
REANIMACIÓN 78886.
ADA 40387

DEFINICIONES

- **Sepsis**: Cualquier infección documentada o sospechada con 2 o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)
 - Fiebre ($T^{\circ} > 38.3^{\circ}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}$)
 - Taquicardia (> 90 lpm), Taquipnea (> 30 rpm)
 - Leucocitosis (> 12.000), leucopenia (< 4.000), formas inmaduras ($> 10\%$)
 - Elevación plasmática de PCR o PCT.
 - Alteración estado mental.
 - Hiperglucemia (> 110 mg/dl) sin DM.
 - Balance hídrico positivo (> 20 ml/Kg en últimas 24 horas).
- **Sepsis grave**: Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión sin otra causa.
- **Shock séptico**: Variante de la anterior, sepsis asociada a fallo circulatorio agudo no explicado por otras causas.

Anexo 4: "Checklist"

Lista de comprobación para pacientes con sospecha de SEPSIS

(Completar con ✓ en la casilla adecuada)

COMPROBAR:**1. ¿Tiene su paciente SRIS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica)?** SI NO

Se define SRIS si su paciente tiene 2 o > de los siguientes criterios:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Fiebre (>38°C) o Hipotermia (< 36°C) | <input type="checkbox"/> Leucocitos > 12000, <4000/mm ³ |
| <input type="checkbox"/> Taquicardia (FC>90 lpm) | <input type="checkbox"/> Alteración estado mental |
| <input type="checkbox"/> Taquipnea (>30 rpm) | <input type="checkbox"/> Hiperglucemia > 120 mg/dL (sin DM) |

2. ¿Cree que puede deberse a una infección? SI NO

Por ejemplo:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Respiratoria | <input type="checkbox"/> Endovascular/CVC |
| <input type="checkbox"/> Abdominal | <input type="checkbox"/> SNC |
| <input type="checkbox"/> Urinaria | <input type="checkbox"/> Otros focos |
| <input type="checkbox"/> Piel y tejidos Blandos | |

Si SRIS + INFECCIÓN = SOSPECHA DE SEPSIS**3. Compruebe que ha solicitado las siguientes pruebas:** SI NO

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hemocultivos (HC) | <input type="checkbox"/> Bilirrubina |
| <input type="checkbox"/> Hemograma | <input type="checkbox"/> Niveles de lactato |
| <input type="checkbox"/> Coagulación | <input type="checkbox"/> Proteína C reactiva (PCR) |
| <input type="checkbox"/> Creatinina y urea | <input type="checkbox"/> Procalcitonina (PCT) |

4. ¿Ha considerado realizar alguna de las siguientes pruebas de microbiología? SI NO

Por ejemplo:

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Urocultivo | <input type="checkbox"/> Ex herida/S. grupo A | <input type="checkbox"/> Colecciones abdominales |
| <input type="checkbox"/> Espudo | <input type="checkbox"/> Biopsia | <input type="checkbox"/> Cultivo punta catéter |
| <input type="checkbox"/> Coprocultivo | <input type="checkbox"/> Ag neumococo y | <input type="checkbox"/> LCR |
| <input type="checkbox"/> Toxina <i>C. difficile</i> | <input type="checkbox"/> legionella en orina | <input type="checkbox"/> Otros |

5. ¿Ha considerado realizar alguna de las siguientes pruebas de imagen? SI NO

Por ejemplo:

- | | | |
|--|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Rx. tórax | <input type="checkbox"/> Eco genitourinaria | <input type="checkbox"/> TAC SNC |
| <input type="checkbox"/> Rx. abdomen | <input type="checkbox"/> Eco piel y partes blandas | <input type="checkbox"/> Otros |
| <input type="checkbox"/> Eco abdominal | <input type="checkbox"/> TAC abdominal | |

6. ¿Se ha asegurado que la 1º dosis de antibiótico ya ha sido administrada tras la extracción de HC? SI NO**7. ¿Tiene su paciente alguno de estos factores de riesgo?** SI NO

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Tensión arterial: TAS < 90/TAM < 65 (luego de iniciar fluidos) | <input type="checkbox"/> O ₂ : PaO ₂ /Fi O ₂ <300 |
| <input type="checkbox"/> Lactato venoso > 4 o arterial ≥2 mmol/l | <input type="checkbox"/> Plaquetas < 100.000 /mm ³ |
| <input type="checkbox"/> INR > 1.5 | <input type="checkbox"/> Creatinina > 2 mg/dl |
| <input type="checkbox"/> APTT > 60 s | <input type="checkbox"/> Diuresis < 0.5 ml/Kg/h en 2 horas |
| <input type="checkbox"/> Billirrubina total > 2.0 mg/dl | <input type="checkbox"/> Riesgo de sepsis en neutropénico |

SI TIENE ALGUNO DE ESTOS FACTORES DE RIESGO O CUALQUIER SITUACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE PROBABLE MALA EVOLUCIÓN SE RECOMIENDA VALORACIÓN POR UCI

