

**FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON
SEPSIS ABDOMINAL EN UCI - BOGOTÁ 2010 - 2012**

**Ángela Hernández Parra
Paula Fernanda Duque Torres
Dinia Rosa Corzzo Pérez
Eduard Antonio Naranjo Vargas
José Alejandro Reyes Morales**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2013**

**FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON
SEPSIS ABDOMINAL EN UCI - BOGOTÁ 2010 - 2012**

**Ángela Hernández Parra
Paula Fernanda Duque Torres
Dinia Rosa Corzzo Pérez
Eduard Antonio Naranjo Vargas
José Alejandro Reyes Morales**

**Trabajo de Tesis para optar por el título de
Especialista en Epidemiología**

**Dr. Jhonny Beltrán
Médico Internista
Magister en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2013**

AUTORES

1. Ángela Hernández Parra
Médica Intensivista
Fundación Cardioinfantil, Fundación Neumológica Colombiana.
hernandezpa.angela@ur.edu.co
angelitalp@yahoo.es
2. Paula Fernanda Duque Torres
Médica Cirujano
Hospital Cardiovascular del niño de Cundinamarca.
duque.paula@ur.edu.co
pafed84@gmail.com
3. Dinia Rosa Corzzo Pérez
Médica Anestesióloga - Intensivista
Hospital Cardiovascular del niño de Cundinamarca.
corzzo.dinia@ur.edu.co
diniacorzzo@yahoo.es
4. Eduard Antonio Naranjo Vargas
Médico Cirujano
Hospital Meissen E.S.E.
naranjo.eduard@ur.edu.co
eduardnaranjo@gmail.com
5. José Alejandro Reyes Morales
Médico Internista
Hospital Meissen E.S.E.
reyesm.jose@ur.edu.co
dralejoreyes@gmail.com

ENTIDADES PARTICIPANTES

1. Hospital Meissen. Empresa Social del estado.
2. Fundación Cardioinfantil – Fundación Neumológica Colombiana
3. Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca.
4. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del rosario
5. Universidad CES

AGRADECIMIENTOS

A nuestros maestros y a la Universidad del Rosario, por la motivación, apoyo y la exigencia durante este periodo de la especialización. Al doctor Carlos Trillos y a nuestro tutor el doctor Johnny Beltrán por discutir y criticar de manera constructiva nuestros avances.

A las instituciones que participaron en este proceso, por brindarnos las herramientas para permitir la realización de este trabajo de grado. A nuestros compañeros por el apoyo dado durante este largo periodo.

A los pacientes que fueron observados, que son la razón de nuestro esfuerzo, la razón de ser médicos y epidemiólogos; esperamos que las conclusiones acá obtenidas sean aplicadas para su beneficio.

Dedicamos este trabajo de grado a nuestras familias ya que sin su apoyo, ayuda y comprensión no se hubiese podido realizar.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN: GENERALIDADES, PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	13
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
2. REVISIÓN CONCEPTUAL	16
2.1. DEFINICIÓN	16
2.2. MICROBIOLOGÍA	16
2.3. DIAGNÓSTICO	16
2.4. TRATAMIENTO	17
2.5. PRONÓSTICO	18
3. PROPÓSITO	21
4. OBJETIVOS	22
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	22
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. METODOLOGÍA	23
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	23
5.2. HIPOTESIS	24
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO	24
5.3.1. Criterios de Inclusión	24
5.3.2. Criterios de Exclusión	24
5.4. MUESTRA	24
5.5. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN	25
5.6. CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES	28
5.7. PLAN DE ANÁLISIS	29
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
6.1. RESPETO Y AUTONOMIA	30
6.2. JUSTICIA	30
6.3. BENEFICIENCIA Y NO MALEFICENCIA	30



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

CES

Un Compromiso con la Excelencia
Personería Jurídica 11154 de agosto 4 de 1978

7. RESULTADOS	31
8. DISCUSIÓN	39
9. CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Definiciones Operacionales de las Variables	25
Tabla 2. Características Generales	31
Tabla 3. Seguimiento terapéutico y desenlaces	35
Tabla 4. Características de la resistencia bacteriana	36
Tabla 5. Resultados del análisis multivariado	38

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Comportamiento del choque a través del tiempo	34
Gráfica 2. Comportamiento del SIRS a través del tiempo	34
Gráfica 3. Niveles de lactato a través del tiempo	35
Gráfica 4. Frecuencia de aislamiento bacteriano	36
Gráfica 5. Porcentaje de uso de antibióticos	37

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Cronograma de actividades.	48
Anexo B. Presupuesto Global.	48
Anexo C. Carta de aprobación y presentación a comités.	49

RESUMEN

Introducción:

La sepsis severa de origen abdominal es la segunda causa de ingreso a UCI en Colombia con mortalidad de 30%; es necesario determinar factores asociados a evolución clínica tórpida para intervenciones tempranas.

Metodología:

Se realizó un estudio de casos y controles de pacientes que ingresan a UCI con diagnóstico de sepsis abdominal. Se describieron variables cuantitativas y cualitativas y se realizó regresión logística con las variables significativas para establecer las asociadas a fracaso terapéutico, definido como mortalidad.

Resultados:

Se incluyeron 235 pacientes, 62 casos y 173 controles, con edad promedio 58 años, en su mayoría hombres (53%). El origen de infección más frecuente fue gastrointestinal, hígado y vía biliar. Se observó SOFA y APACHE II más elevados en los pacientes que fallecieron, así como persistencia de choque y SIRS a las 96 horas de seguimiento. En la regresión logística se encontraron las siguientes variables asociadas a fracaso terapéutico: edad (OR 1.02, p 0.03), falla renal (OR 3.19, p 0.003), complicaciones cardiovasculares (OR 2.3, p 0.02), coagulopatía (OR 3.57, p 0.001, y la presencia de *Enterococcus spp* (OR 10.5, p 0.004).

Discusión:

La población descrita en el trabajo presenta características similares a lo encontrado en la literatura. Las variables asociadas a fracaso terapéutico encontradas, no están descritas previamente, especialmente falla renal, cardiovascular y la presencia de *Enterococcus spp*, lo que permite establecerlos como factores de riesgo asociados a mortalidad en este tipo de pacientes, para hacer intervenciones médicas y quirúrgicas más tempranas.

Palabras clave: sepsis abdominal, fracaso terapéutico, cuidado crítico

ABSTRACT

Rationale

Severe sepsis of abdominal origin is the second leading cause of ICU admission in Colombia with 30% mortality, so it is necessary to determine clinical factors associated with torpid for identification and early management and determining prognosis.

Material and methods

We conducted a case-control study of patients admitted to ICU with a diagnosis of abdominal sepsis. He described the quantitative and qualitative variables and logistic regression was performed to establish significant variables associated with the treatment failure, defined as mortality.

Results

We included 235 patients, 62 cases and 173 controls, mean age 58 years, mostly men (53%). The most common source of infection was gastrointestinal, liver and biliary tract. Was observed SOFA and APACHE II higher in patients who died, as well as shock and SIRS persistence at 96 hours of monitoring. In logistic regression, the following variables were associated with treatment failure: age (OR 1.02, p 0.03), renal failure (OR 3.19, p 0.003), cardiovascular complications (OR 2.3, p 0.029), coagulator (OR 3.57, p 0.001), and the presence of *Enterococcus* spp (OR 10.5, p 0.004).

Conclusions

The population described in the previous work has characteristics similar to that found in the literature. The variables associated with treatment failure found, not previously described, especially renal and cardiovascular failure, and the presence of *Enterococcus* spp., allowing establish them as risk factors associated with mortality in these patients, to medical and surgical interventions early.

Key words: abdominal sepsis, treatment failure, prognosis, mortality, critical care

INTRODUCCIÓN: GENERALIDADES, PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La infección intraabdominal (IIA) complicada es un problema de salud frecuente; solamente la apendicitis afecta más o menos a 300.000 personas/año en Estados Unidos y consume más de un millón de días de hospitalización¹. La peritonitis secundaria ocurre aproximadamente en 9.3 de cada 1000 admisiones a urgencias; adicionalmente, del 12 al 16% de los pacientes desarrollan peritonitis después de un procedimiento quirúrgico².

Son una causa importante de ingreso a las unidades de cuidado intensivo (UCI), cuando se asocian a sepsis, sepsis severa o choque séptico. En un estudio multicéntrico publicado recientemente en 2011, de datos recolectados en 10 unidades de cuidado intensivo de Colombia, las infecciones intraabdominales ocuparon el segundo puesto de las causas de ingreso a cuidado intensivo con una prevalencia de 18,16%, siendo superadas solamente por las infecciones respiratorias³, es decir, son la segunda causa de infección en cuidado intensivo, con una tasa elevada de complicaciones asociadas, disfunción orgánica múltiple y mortalidad hasta del 25%.

Hacia el año 1900, la mortalidad por peritonitis era casi del 90%. Tras la introducción de los principios quirúrgicos básicos de Kishner del manejo de la infección intraabdominal complicada: eliminación del foco, remoción de tejido necrótico y drenaje de material purulento, hacia 1930 la mortalidad se redujo al 50%. Con la introducción de antibióticos después de los años 30 y 40, llegó al 30%¹. Actualmente con el manejo integral en Unidades de Cuidado Intensivo, la mortalidad puede ser de 25- 30%⁴, sin embargo, cuando hay complicaciones con el procedimiento quirúrgico que impidan el control adecuado del foco, puede alcanzar hasta el 50%². De acuerdo a su localización, la mortalidad de las IIA es diferente, siendo tan alta como el 50% en el tracto biliar, 45% en el intestino grueso, 38% en el intestino delgado y 21% en estómago o duodeno⁵.

Su curso clínico depende de los factores relacionados con la infección: microbiología, localización anatómica y posibilidad de corregir el daño. La literatura describe algunos factores clínicos de predicción de fracaso en sepsis abdominal⁶, como son: retraso en la intervención inicial (>24 horas), gravedad de la enfermedad (APACHE II ≥ 15), edades extremas, comorbilidad y grado de disfunción orgánica, bajo nivel de albúmina o estado nutricional deficiente, peritonitis difusa, incapacidad de lograr el desbridamiento adecuado o control del foco y presencia de malignidad, aunque sin encontrarse estudios específicos que demuestren real asociación.

Esta investigación pretende llenar el vacío en el estado del arte sobre los factores modificables y no modificables asociados a fracaso en el tratamiento de nuestros pacientes con sepsis de origen abdominal; así mismo, permite ampliar el conocimiento de la epidemiología local y el comportamiento clínico de nuestros pacientes, dando al médico mejores herramientas para tomar decisiones adecuadas que repercutan en el pronóstico a corto y mediano plazo de los pacientes que presentan esta prevalente enfermedad. La identificación temprana de pacientes que cumplan criterios asociados a mala evolución permite un seguimiento más cercano y de esta manera hacer intervenciones oportunas que finalmente reduzcan la morbimortalidad, además de limitar los altos costos en recursos en salud que esto implica.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados al fracaso terapéutico en pacientes con sepsis abdominal que ingresan a la unidad de cuidado intensivo?

2. REVISIÓN CONCEPTUAL

2.1. DEFINICIÓN.

La infección intraabdominal (IIA) o peritonitis es un proceso infeccioso localizado entre el diafragma y la pelvis, cuya característica clínica depende del sitio de localización, los factores asociados a la infección y el grado de compromiso de los órganos abdominales⁷. Se clasifica en primaria, si ocurre espontáneamente; secundaria si el proceso infeccioso es secundario a una lesión identificada como obstrucción o lesión de una víscera hueca^{7,8}; y terciaria, cuando la inflamación es persistente secundaria a gérmenes nosocomiales.

2.2. MICROBIOLOGÍA.

Los microorganismos involucrados en las IIA más frecuentemente aislados son las bacterias propias de la flora gastrointestinal, principalmente enterobacterias, y con menor frecuencia agentes micóticos^{8,9}. Las bacterias aisladas más frecuentemente son *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., y los anaerobios⁷. En la infecciones nosocomiales están *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) y *Cándida* spp., también enterobacterias con BLEE (betalactamasa de espectro extendido) y AMPc (enzimas resistentes a la inhibición de ácido clavulánico y activas contra cefamicinas), además de *Pseudomonas aeruginosa*^{7,8}. La peritonitis primaria es en su mayoría generada por un germen, mientras que la secundaria y la terciaria son de etiología polimicrobiana⁸.

2.3. DIAGNÓSTICO

Llegar al diagnóstico de sepsis puede ser difícil en especial con las IIA, y usualmente se asocian a un diagnóstico tardío. La aproximación diagnóstica en los pacientes con sospecha de IIA inicia con el cuadro clínico para ser complementado con métodos de laboratorio. El uso de la proteína C reactiva (PCR), en pacientes críticos, está relacionado con pronóstico de recuperación cuando se observa un descenso significativo desde el día del ingreso y el cuarto día con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 79%¹⁰. El ácido láctico es un marcador de hipoxia tisular y los niveles mayores 4mmol/L en el contexto de un paciente infectado, indican choque séptico y se relacionan con la mortalidad independientemente del estado hemodinámico del paciente¹⁰.

Por otra parte, la toma de cultivos es necesaria en todos los casos, aunque tiene limitaciones, pues a veces resulta difícil diferenciar entre infección y colonización; adicionalmente, la interpretación de los cultivos es más compleja cuando hay crecimiento polimicrobiano o cuando se ha iniciado antibiótico previo a la toma del

mismo. Sin embargo, en las IIA y lesiones necrotizantes de tejidos blandos, siempre que sea posible, se debe tomar cultivo de cavidad peritoneal¹¹.

Es de tener en cuenta que los parámetros clínicos y los de laboratorio son muy limitados para el diagnóstico de sepsis abdominal, específicamente para la peritonitis post-operatoria; incluso la tomografía que fue la de mejor precisión diagnóstica, no reemplaza la re-laparotomía temprana que resulta la mejor estrategia diagnóstica¹².

2.4. TRATAMIENTO.

El manejo inicial del paciente con infección intraabdominal incluye la reanimación hídrica y el soporte multiorgánico. En pacientes con choque séptico o falla orgánica, el manejo debe iniciarse tan pronto el diagnóstico se ha hecho, bajo las recomendaciones de las guías de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis¹³. La elección del antibiótico se basa en el conocimiento de la flora causante de la infección intraabdominal, se debe iniciar lo más rápido posible y a la dosificación adecuada, teniendo en cuenta perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de la situación hemodinámica del paciente y su comorbilidad, ajustando la duración del tratamiento para evitar resistencias. Por cada hora de retraso en el inicio del tratamiento se aumenta la mortalidad, en sepsis grave un 7,6 %¹⁴. Se recomienda adecuar el tratamiento antibiótico una vez conocidos los resultados de los cultivos, usualmente entre 24 a 72 horas, ya que si se realiza un cambio apropiado se reduce la mortalidad y la estancia hospitalaria¹⁵.

El control del foco se considera esencial y abarca desde la laparotomía exploradora hasta el drenaje guiado por radiología¹⁶. El tratamiento de las infecciones intraabdominales debe basarse prioritariamente en el control quirúrgico del foco de la infección (A-I), dado que su retraso se asocia a una mayor mortalidad¹⁰. Ya que el manejo definitivo de la infección intraabdominal incluye el control de la superficie infectada, deben tomarse todas las medidas físicas que erradiquen el foco, prevenir la contaminación, restaurar la anatomía y función, dicha tarea se basa en tres principios: drenaje, desbridamiento y manejo definitivo¹⁶.

Es importante considerar la opción de futuras re intervenciones para completar el control del foco o procedimientos reconstructivos, además, en muchas ocasiones es necesario el manejo de abdomen abierto, especialmente cuando no hay control de la infección en una primera intervención, para facilitar el desbridamiento repetitivo y para el manejo de hipertensión abdominal¹⁷. La literatura no demuestra disminución en la mortalidad ni de la morbilidad relacionada con peritonitis, respecto al manejo con laparotomía programada vs a demanda, pero sí disminución en la estancia en cuidado intensivo y hospitalaria, días de ventilación mecánica y número de re laparotomías con la última estrategia^{2,18}.

Finalmente, restaurar la función del tracto gastrointestinal es un punto básico en el manejo integral del paciente con sepsis abdominal. Por esto, la alimentación enteral debe iniciarse en cuanto sea posible; esto protege de la atrofia a la mucosa intestinal, mantiene la barrera intestinal, evitando la translocación bacteriana, evita las complicaciones de la nutrición parenteral y disminuye la morbilidad por infección, falla orgánica y estancia hospitalaria, aunque no disminuye la mortalidad^{18,19}.

2.5. PRONÓSTICO.

La evaluación temprana del pronóstico de los pacientes con peritonitis es importante para seleccionar aquellos que son de alto riesgo, requieren manejo en unidad de cuidado intensivo y además, para determinar los que son de alto riesgo quirúrgico. El pronóstico y desenlace dependen de la interacción de múltiples factores, incluyendo los relacionados con el paciente, los específicos de la enfermedad y de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas. En general, las guías de manejo IDSA y las recomendaciones de la Sociedad de Cirugía Española, muestran como el éxito del tratamiento de la infección intraabdominal es multifactorial y la mejor pauta antibiótica puede fracasar si el control del foco es deficiente o difícil de conseguir.

Los efectos que la IIA causa sobre el huésped están en función de la patogenia de la infección, del estado previo del paciente y de la capacidad de respuesta del mismo. La edad y la comorbilidad son claros factores de riesgo para la mala evolución, hay peor desenlace en pacientes mayores de 65 años, además de estar relacionada con mayor riesgo de colonización por BLEE, *Pseudomonas* spp, *Enterococcus* spp., mayor infección por patógenos resistentes, y por lo tanto, peor pronóstico. Hay además, mayor incidencia de infección intraabdominal grave entre los 70 y 80 años²⁰.

Es necesaria la evaluación cuantitativa de la severidad de los pacientes críticos; ésta puede ser definida por el grado de compromiso de diferentes órganos o sistemas, utilizando variables demográficas, clínicas, fisiológicas y de laboratorio. Los sistemas más utilizados para evaluar la gravedad de los pacientes sépticos en la Unidad de Cuidado Intensivo, son el APACHE II y el SOFA²¹. El primero, desarrollado en 1981 por Knaus y colaboradores, incluye un score fisiológico que evalúa la severidad de la enfermedad aguda y una evaluación del estado de salud crónico a la admisión; éste ha sido validado para predecir mortalidad al ingreso a UCI o en reanimación postoperatoria y permite establecer pronóstico de pacientes críticos. El SOFA, desarrollado en 1994, gradúa la alteración de seis órganos o sistemas (respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, sistema nervioso central y coagulación), permite la valoración pronóstica y evaluación continua de los pacientes médicos y quirúrgicos²², y su valor está correlacionado con mortalidad;

cambios en su valor en el tiempo predicen desenlaces. En pacientes con IIA, los criterios de respuesta inflamatoria sistémica han sido útiles para la identificación de pacientes con sepsis severa y choque séptico, con buena correlación con la mortalidad.

Adicionalmente, entre los factores pronósticos más importantes están el adecuado y precoz inicio de antibiótico. En casos especiales, con un adecuado control del foco inicial, la persistencia de signos de infección por fracaso con el antibiótico inicial, podría solucionarse con un cambio precoz de antibiótico, basado en la epidemiología y los resultados del cultivo. Sin embargo, la ventana terapéutica en la infección intraabdominal es limitada y muchas veces los fracasos se relacionan con la aparición de gérmenes resistentes¹⁵.

En cuanto a las comorbilidades, la inmunosupresión o inmunodeficiencia, la desnutrición (nivel bajo de albúmina) y otros como son la cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, EPOC grave y enfermedad neoplásica activa, son factores de riesgo de fracaso terapéutico. La causa de esta asociación es multifactorial y comparten una mayor predisposición a la infección por gérmenes resistentes, una elevada frecuencia de tratamiento antibiótico previo y un estado de inmunosupresión por tratamientos coadyuvantes y malnutrición⁶.

Por último, el control del foco inadecuado es un factor de gravedad adicional de la infección intraabdominal y se asocia a una peor evolución. La peritonitis fecal se ha asociado a un peor pronóstico y tiene una puntuación elevada en el índice de Mannheim; además, la persistencia del inóculo bacteriano puede favorecer la selección de gérmenes resistentes y ser una causa de recidiva de la infección intraabdominal.

No existen muchos trabajos que describan claramente los factores de riesgo asociados a mortalidad; los que se encuentran en la literatura observan pacientes con diagnóstico de peritonitis, más no sepsis abdominal que ingrese a cuidado intensivo, lo que no permite determinar claramente asociaciones en este tipo de pacientes. En el año 2009, se publica un estudio observacional prospectivo, que incluye 180 pacientes con peritonitis adquirida en comunidad y postoperatoria, en un único centro, en búsqueda de ocurrencia de choque séptico y muerte a los 30 días, encontrando que los pacientes mayores de 65 años, con infección polimicrobiana presentaban más choque; cuando se encontraban levaduras en líquido peritoneal y la presencia de choque ocurría mayor mortalidad.²³

En un trabajo retrospectivo publicado en 2011, se describieron aspectos clínicos y microbiológicos de 93 pacientes con peritonitis, no exclusivos de cuidado intensivo, en pacientes de alto riesgo, seleccionados por edad, severidad de la

enfermedad y origen de la infección, encontrando mortalidad de 25%, y como factores asociados a esta se encontró la severidad de la enfermedad, descrita como APACHE II > 15 (p 0.005) y el aislamiento de *Enterococo* (p 0.044). Este trabajo estaba limitado por ser un estudio de un sólo centro, que únicamente incluyó pacientes con cultivos positivos.⁴

En conclusión, existen algunos factores clínicos de predicción de fracaso de sepsis abdominal descritos en la literatura⁶, pero no es clara aún su relación con mortalidad, ni la manera en que podría contribuir su identificación temprana en la evolución del paciente crítico con sepsis abdominal, es necesario llegar al estado de arte en este tema.

3. PROPÓSITO

Teniendo en cuenta que la sepsis abdominal es la segunda infección más frecuente en las unidades de cuidado intensivo, se pretendió describir las características clínicas de nuestros pacientes, la severidad de su enfermedad al ingreso y su curso clínico, para de esta manera conocer la evolución clínica de la patología y los factores asociados a que su evolución sea tórpida, pues se relaciona con una morbimortalidad muy elevada.

Se buscaron entonces los factores asociados a mortalidad, de tal manera que se amplió el conocimiento actual sobre la sepsis de origen abdominal aportando evidencia para la implementación de medidas preventivas y toma de decisiones terapéuticas tempranas que modifiquen en desenlace de los pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar los factores asociados al fracaso terapéutico y desenlaces adversos en pacientes con sepsis abdominal, en adultos de tres unidades de cuidado intensivo de hospitales de referencia en Bogotá – Colombia, entre el año 2010 y 2012.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes que cursan con infección intraabdominal grave e ingresan a la unidad de cuidado intensivo.
- Establecer la severidad de la enfermedad al ingreso en UCI, estimado con APACHE II y SOFA.
- Describir la evolución clínica y paraclínica hasta el día 4, de los pacientes con sepsis abdominal que se encuentren en UCI.
- Determinar cuáles son los factores asociados a falla al tratamiento (muerte) de pacientes con sepsis abdominal que requieran manejo en UCI.
- Determinar cuáles son los desenlaces adversos de los pacientes que fracasan (días estancia en UCI, días ventilación mecánica, reingreso a UCI, recuperación de la función intestinal) en la unidad de cuidado intensivo en pacientes con sepsis abdominal.

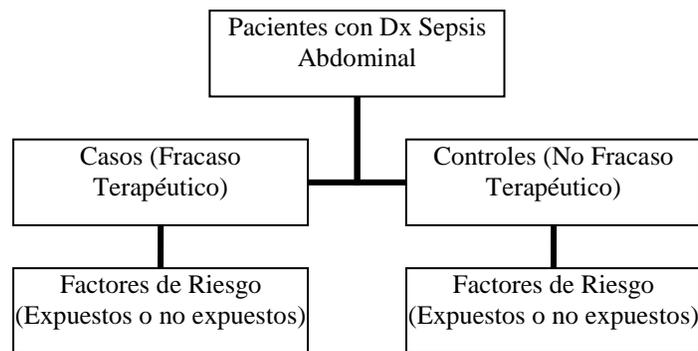
5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles, sin emparejamiento, no aleatorizado, multicéntrico, con las siguientes definiciones:

Casos: pacientes mayores de 18 años admitidos en UCI con diagnóstico de sepsis abdominal secundaria y terciaria y que durante la estancia presentaron fracaso terapéutico.

Controles: pacientes mayores de 18 años admitidos en UCI con diagnóstico de sepsis abdominal secundaria y terciaria sin fracaso terapéutico.



Definiciones operativas:

- Sepsis abdominal: infección intraabdominal asociado a respuesta inflamatoria sistémica, esta última definida como la presencia de dos o más de estos criterios: leucocitosis o leucopenia, taquicardia, taquipnea, hipocapnia, fiebre o hipotermia.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine; para este trabajo la causa es la infección abdominal. Se considera que un paciente tiene SIRS cuando presenta al menos dos de los siguientes hallazgos: Fiebre (>38 °C) o hipotermia (menor 35°C), taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o PCO₂ <32 mmHg, taquicardia (>90 latidos por minuto), leucocitosis (>12.000 leucocitos/cc) o leucopenia (<4.000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica >10%)
- El fracaso terapéutico se definió como muerte en el paciente con sepsis abdominal, que puede ocurrir desde el ingreso hasta los 28 días de seguimiento.

5.2. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula: No hay diferencia en la presencia de factores de riesgo entre los pacientes con sepsis abdominal que sobreviven y los que fallecen.

Hipótesis Alternativa: La presencia de ciertos factores de riesgo es diferente entre los pacientes con sepsis abdominal que sobreviven y los que fallecen.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años de edad, que ingresaron a UCI con diagnóstico de sepsis de origen abdominal de todas las causas (incluido trauma, patología intraabdominal por perforación de víscera hueca, isquemia o colecciones, etc.), en tres hospitales de Bogotá y Cundinamarca (Fundación Cardioinfantil- Fundación Neumológica, Hospital Meissen, Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca) entre el 2010 y 2012.

5.3.1. Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen abdominal debida a peritonitis secundaria o terciaria, que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo mayores de 18 años.

5.3.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes embarazadas
- Pacientes inmunosuprimidos: cáncer, VIH, trasplante
- Pancreatitis
- Peritonitis primaria
- Pacientes con diálisis CAPD (Diálisis peritoneal continua ambulatoria)
- Pacientes con pobre pronóstico a corto plazo (Ejemplo: paliativos)
- Malformaciones congénitas

5.4. MUESTRA

Se realizó el cálculo de la muestra con la fórmula de J. Fleiss, alfa 0.05, poder 80%, razón casos: controles 1:1.

El factor de riesgo escogido fue la terapia antibiótica inapropiada, definida según si el antimicrobiano fue adecuado por el reporte del antibiograma y la sensibilidad del germen al tratamiento. Se encontró en la literatura un OR de 2.2, asociado a mortalidad cuando la terapia antibiótica fue inapropiada en presencia de gérmenes gram negativos multirresistentes. La proporción de controles con terapia antibiótica inapropiada fue de 31% (exposición de controles)²⁴; con estos datos se necesitan 118 casos y 118 controles, para una muestra total de 236 pacientes.

Se utilizó el programa estadístico EpiInfo versión 3.5, de enero de 2011.

5.5. FUENTES DE INFORMACIÓN Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN

- Se realizó una búsqueda de la información en las bases de datos de cada una de las unidades de cuidado intensivo, para identificar los pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal, que cumplieran los criterios de inclusión. Así mismo, se identificaron los pacientes que ingresaron a las UCI con el mismo diagnóstico durante la recolección de datos y se incluyeron en el trabajo.
- Posteriormente se revisó cada una de las historias clínicas de estos pacientes, se aplicaron los criterios de exclusión y se inició la recolección de datos.
- Técnicas de recolección: se diseñó una base de datos en Excel de acuerdo a la tabla de variables (tabla 1), en la que cada uno de los investigadores recolectó la información. Los datos fueron recogidos por el propio investigador en cada una de las instituciones. Se realizó una prueba piloto que permitió su ajuste y se revisó la digitación usando límites establecidos por el programa para evitar errores.

Tabla 1. Definiciones Operacionales de las variables

Variable	Nombre de la Variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Género	"Genero"	Género del paciente	Cualitativa nominal	Femenino=0/masculino=1
Edad	"Edad"	Edad del paciente	Cuantitativa razón	Años cumplidos
Comorbilidades	"Comorb"	Enfermedades asociadas previas del paciente	Cualitativa nominal	Cardíaca, Hipertensión arterial, Renal, Respiratoria, Desnutrición, Diabetes mellitus, Obesidad, Autoinmunidad, Hepática (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO)
Órgano	"Órgano"	Órgano en el cual se origina la infección intraabdominal	Cualitativa nominal	Hígado/Vía Biliar, Estómago, Int. Delgado, Colon, Esófago, Ginecológico, Urinario. (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO)
APACHE II	"APACHE II"	Puntaje de APACHE de ingreso a UCI	Cualitativa Ordinal	valor numérico
SOFA	"SOFA"	Puntaje SOFA al ingreso a UCI	Cualitativa Ordinal	valor numérico
Peritonitis	"Peritonitis"	Clasificación de la peritonitis al ingreso a UCI	Cualitativa nominal	Secundaria=0/Terciaria=1

Tabla 1. Definiciones Operacionales de las variables (continuación)

Variable	Nombre de la Variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Características de peritonitis	"DIF/LOC"	El paciente presentó peritonitis difusa o localizada	cualitativa nominal	Difusa=2; Localizada=1
Peritonitis fecal	"P/FECAL"	El paciente presentó peritonitis fecal	cualitativa nominal	No=2; Si=1
Choque a 24 horas	"Choq24"	TAM menor a 65 y/o lactato mayor de 2 a las 24 horas de ingreso UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Choque a 72 horas	"Choq72"	TAM menor a 65 y/o lactato mayor de 2 a las 72 horas de ingreso UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Choque a 96	"Choq96"	TAM menor a 65 y/o lactato mayor de 2 a las 96 horas de ingreso UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
SIRS ingreso	"SIRSing"	El paciente tiene criterios de SIRS al ingreso a UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
SIRS 24H	"SIRS24"	El paciente tiene criterios de SIRS a las 24 horas de estancia en UCI	Cualitativa nominal	No2;, Si=1
SIRS 72H	"SIRS72"	El paciente tiene criterios de SIRS a las 72 horas de estancia en UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
SIRS 96H	"SIRS96"	El paciente tiene criterios de SIRS a las 96 horas de estancia en UCI	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Lactato al Ingreso	"Lactat1"	niveles de lactato al ingreso a la UCI	Cuantitativa razón	valor numérico
Lactato 24h	"Lactat24"	niveles de lactato a las 24 horas de estancia en UCI	Cuantitativa razón	valor numérico
Lactato 72h	"Lactat72"	niveles de lactato de estancia en UCI	Cuantitativa razón	valor numérico
Lactato 96h	"Lactat96"	niveles de lactato a las 96 horas de estancia en UCI	Cuantitativa razón	valor numérico
Germen	"germen"	Nombre del germen aislado en cultivos tomados de secreciones abdominales y/o hemocultivos	cualitativa nominal	E.coli, K.pneumoniae, Proteus spp, Pseudomona spp, Salmonella, Candida, Enterococo, S.aureus, Citrobacter, Morganella spp, Serratia spp, Enterobacter, Scinetobacter, cultivo negativo, (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO) 3: No se tomó muestra.

Tabla 1. Definiciones Operacionales de las variables (continuación)

Variable	Nombre de la Variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Descripción del tipo de resistencia.	"Des/Ger"	Características en la resistencia del germen aislado	cualitativa nominal	BLEES, AMPc, KPC, SAMR, EVR, E.coli/R. (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO) 3: No resistencia 4: Cultivo estéril, no aplica el patrón de resistencia.
Tiempo dx/antibiótico	"TDx/ab"	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del antibiótico.	cuantitativa razón	Horas cumplidas
Antibiótico Inicial	"A/BInicio"	Esquema antibiótico elegido al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	Ampicilina/sulbactam, Piperacilina/tazobactam, metronidazol, aminoglicósido, fluoroquinolona, ceftriaxona, cefepime, meropenem, ertapenem, imipenem, cilastatina, tigeciclina, fluconazol, caspofungina, anidulofungina, vancomicina, linezolid, daptomicina, doripenem, anfotericina, clindamicina, ticarcilina – clavulanato. (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO)
Antibiótico acorde al antibiograma	"ANTBIOG"	El antibiótico elegido al inicio de tratamiento es activo contra el microorganismo aislado, según el antibiograma	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Requerimiento de cambio A/B	"CA/B"	El paciente requirió cambio de esquema antibiótico entre las 72 y 96 horas de iniciado el tratamiento antibiótico inicial	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Antibiótico previo	"PREV/AB"	Uso de antibiótico hasta 3 meses previos al ingreso	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Tiempo Dx/CX	"TDx/CX"	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la primera cirugía y/o intervención percutánea	cuantitativa razón	horas cumplidas
Reintervención programada	"PR/QX"	El paciente requirió reintervención quirúrgica programada y/o percutánea	Cualitativa nominal	No=2; Si=1
Reintervención a demanda	"DEM/QX"	El paciente requirió reintervención a demanda y/o intervención percutánea	Cualitativa nominal	No=2; si=1

Tabla 1. Definiciones Operacionales de las variables (continuación)

Variable	Nombre de la Variable	Definición operativa	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Complicaciones médicas	"MDcomp"	Tipo de complicaciones médicas que el paciente presentó durante su estancia en UCI.	Cualitativa nominal	SDRA, Falla renal, falla hepática, Coagulopatía, Cardiovascular, Neurológica, Sangrado digestivo, Otras. (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO)
Complicaciones quirúrgicas	"Qxcomp"	Tipo de complicaciones quirúrgicas que el paciente presentó durante su estancia en UCI.	Cualitativa nominal	Fístula, intestino corto, Otras. (Cada una codificada como : 1=SI; 2=NO)
Función Intestinal 4to día	"NTP 96"	El paciente requiere nutrición parenteral o persiste intolerancia a la nutrición enteral al cuarto día de ingreso a UCI.	Cualitativa nominal	No2; , Si=1
Abdomen abierto	"openABD"	El paciente requirió manejo con abdomen abierto	cualitativa nominal	No=0, Si=1
Días Ventilación Mecánica	"dVM"	número de días de ventilación mecánica que requirió el paciente	Cuantitativa razón	días cumplidos
Días estancia UCI	"dUCI"	Número de días de estancia en UCI	Cuantitativa razón	días cumplidos
Muerte antes 96h	"Muerte96"	El paciente falleció en las primeras 96 horas desde el ingreso a UCI	cualitativa nominal	No2; Si=1
Muerte antes 28 días	"Muerte28"	El paciente falleció después de 96 horas y antes de 28 días del ingreso a UCI.	Cualitativa nominal	No=0, Si=1
Reingreso UCI	"Reingreso"	El paciente reingresa a UCI antes de 48 horas de egreso	Cualitativa nominal	No=2; Si=1

5.6. CALIDAD DEL DATO, CONTROL DE SESGOS Y ERRORES

- Se digitaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se eliminaron los que tenían criterios de exclusión. Se controló la calidad del dato con doble digitación. En los casos en los que se encontró discrepancia, se examinó la base de datos original y si había discrepancia en esta, se revisó nuevamente la historia clínica para corroborar los datos o hacer las correcciones necesarias.
- Se realizó una prueba piloto al completar 95 pacientes, que permitió el ajuste de la base de datos, con la que finalmente se recolectó el total de la muestra. Esta prueba nos permitió mejorar la digitación de algunas variables cualitativas dicotómicas; la organización de la base de datos permitía una búsqueda más ágil y dirigida en las historias clínicas.

- Por último, se realizaron dos análisis descriptivos para detectar valores extremos, rangos de datos y para buscar discrepancias u otro tipo de errores. Cuando se detectaron, estos se resolvieron mediante la consulta directa en el documento fuente (historia clínica).

5.7. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó una descripción de la muestra utilizando promedios y desviación estándar de las variables como son la edad, APACHE II, SOFA y ácido láctico, tiempo en horas de inicio de antibiótico y tiempo de cirugía, días de ventilación mecánica y estancia en cuidado intensivo. Así mismo, se calcularon las proporciones de las variables de naturaleza cualitativa, como son las comorbilidades de los pacientes, el órgano comprometido, las características clínicas del paciente, el aislamiento microbiológico y la resistencia bacteriana, el antibiótico y las complicaciones médicas y quirúrgicas.

Para evaluar las diferencias entre los grupos de éxito y fracaso con el tratamiento se utilizó el estadístico ji cuadrado de las variables cualitativas o Fisher para los valores esperados menores de 5, que en este estudio son las comorbilidades de los pacientes, las características clínicas de presentación, el microorganismo aislado y las complicaciones médicas y quirúrgicas asociadas a la sepsis. Para las variables continuas, se evaluó el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Cuando se confirmó este supuesto, las comparaciones se efectuaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes; de lo contrario, se empleó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

A las variables con significancia estadística se les realizó análisis multivariado de regresión logística, para determinar los factores asociados a fracaso terapéutico. La variable edad, siendo la única de naturaleza cuantitativa, se transformó a cualitativa, agrupando los valores en menores o iguales a 50 y mayores a 50 años. A partir de análisis de contingencia se descartaron variables, y se hicieron varias regresiones logísticas hasta encontrar finalmente las variables asociadas a fracaso terapéutico en los pacientes con sepsis abdominal. Se realizó un análisis para evaluar las posibles asociaciones entre las variables de ingreso y el desenlace de éxito o fracaso, calculando los respectivos OR, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%, todos los valores de p fueron de dos colas y los valores menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 18, con Licencia de Universidad del Rosario.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a la resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y según el Título II, capítulo 1, artículo 11, esta es una investigación de riesgo mínimo, ya que se trata de un estudio de carácter retrospectivo, en el cual no se realizó intervención alguna, ni se modificó el manejo requerido por cada uno de los sujetos, pero si se maneja información documental de las historias clínicas sensible.

El manejo de los pacientes estuvo de acuerdo a las guías de manejo y protocolos ya establecidos en cada una de las instituciones, basadas en literatura médica actualizada; los médicos tratantes no afectaron la toma de decisiones ni el curso clínico de los pacientes.

Al considerarse una investigación de riesgo mínimo, en la cual no se realizó intervención alguna, no se consideró el requerimiento de la firma de un consentimiento informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos, manteniendo el anonimato de los participantes, y sólo se manejó por números de historia, iniciales y número de orden. El acceso a la base de datos fue limitado a los investigadores; el manejo estadístico fue muy riguroso.

6.1. RESPETO Y AUTONOMÍA

Es un estudio de tipo observacional, analítico y retrospectivo, en el cual se salvaguarda el secreto profesional. La práctica clínica regular fue independiente de la investigación, siendo la primera de acuerdo a las guías de manejo y protocolos disponibles en cada institución. Los investigadores son trabajadores de las instituciones participantes, pero en ningún momento se presentó conflicto de interés.

6.2. JUSTICIA

Los pacientes recibieron la atención médica equitativa e imparcial en instituciones de buen nombre por parte de médicos tratantes profesionales; la que cada uno requirió de acuerdo a su estado clínico y necesidades individuales; no se hicieron intervenciones relacionadas con la investigación.

6.3. BENEFICIENCIA Y NO MALEFICENCIA

Prevalece en nuestra investigación estos dos principios básicos, con interés en la búsqueda del bien común y la solidaridad, así como de no hacer daño.

7. RESULTADOS

Se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Sepsis Abdominal, en tres unidades de cuidado intensivo polivalentes de Bogotá, desde el año 2010 hasta el 2012. Se recolectaron un total de 235 pacientes, de los cuales 62 (26.3%) fallecieron y fueron clasificados como casos, 173 (73.7%) sobrevivieron, clasificados como controles. Los pacientes tenían edad promedio de 58 (DS 20) años, con valor mínimo de 18 y valor máximo de 98 años; el 66% de los pacientes fueron mayores de 50 años. La edad de los casos fue en promedio mayor que la de los controles (66 vs 55 años, $p < 0.01$). El 53% fueron hombres y el 47% mujeres. En general, los casos presentaban mayor puntuación de APACHE II (18 vs 12, $p < 0.01$) y SOFA (8 vs 6, $p < 0.01$) de ingreso, tenían mayor porcentaje de comorbilidades, especialmente Hipertensión Arterial (58 vs 34%, $p < 0.01$) y Enfermedad Renal Crónica (32 vs 10%, $p < 0.01$). En la tabla 2 se describen las características generales de los pacientes.

Tabla 2. Características Generales

	Generales N = 235	Casos N = 62	Controles N = 173	p
	Promedios (DS) y Frecuencias (%)	Promedios (DS) y Frecuencias (%)	Promedios (DS) y Frecuencias (%)	
Edad (años)	58.5 (DS 19.8)	66.6 (DS 17.5)	55.6 (DS 19.8)	< 0.001
Género				
Femenino	110 (46.7%)	28 (45.2%)	82 (47.4%)	0.762
Masculino	125 (53.2%)	34 (54.8%)	91 (52.6%)	
APACHE II	14 (DS 7.1)	18.9 (DS 7.3)	12.3 (DS 6.2)	< 0.001
SOFA	6.5 (DS 3)	8.2 (DS 3.2)	6 (DS 2.8)	< 0.001

Tabla 2. Características Generales (continuación)

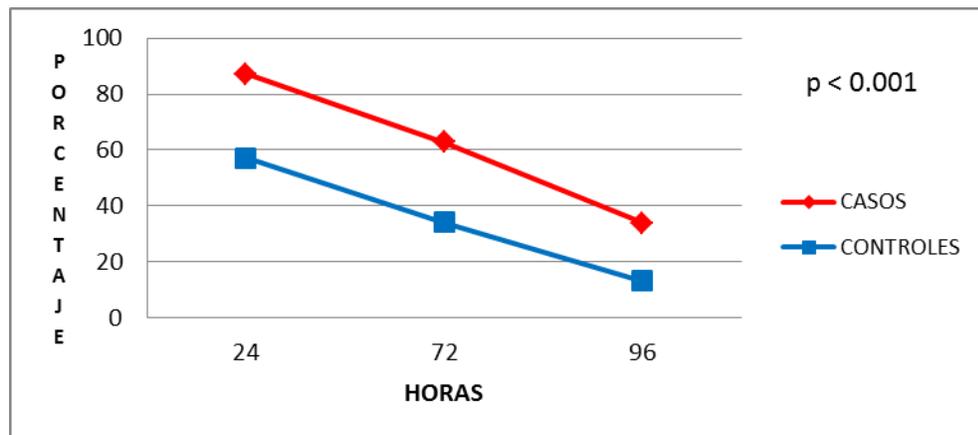
Características	Generales N = 235		Casos N = 62		Controles N = 173		p
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
Comorbilidades							
Falla cardiaca	63	27	21	33.9	42	24.3	0.150
HTA	96	41.2	36	58.1	60	34.7	< 0.001
Enfermedad Renal	38	16.3	20	32.3	18	10.4	< 0.001
Enfermedad Respiratoria	30	12.8	11	17.7	19	11.0	0.176
Desnutrición	8	3.4	1	1.6	7	4.0	0.685
Diabetes Mellitus	39	16.7	13	21	26	15	0.289
Obesidad	14	6	1	1.6	13	7.5	0.121
Autoinmunidad	14	6	7	11.3	7	4	0.058
Hepáticas	6	2.6	3	4.8	3	1.7	0.191
Origen de la infección							
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	p
Intestino Delgado	97	41.2	25	40.3	72	41.2	0.859
Colon	73	31	26	42	47	27.1	0.031
Hígado y Vía biliar	62	26	16	25.8	46	26.6	0.904
Estomago	15	6	1	1.6	14	8	0.125
Urinario	9	4	4	6.5	5	2.9	0.249
Ginecológico	3	1	-	-	3	1.7	0.568
Esófago	2	1	1	1.6	1	6	0.459

Tabla 2. Características Generales (continuación)

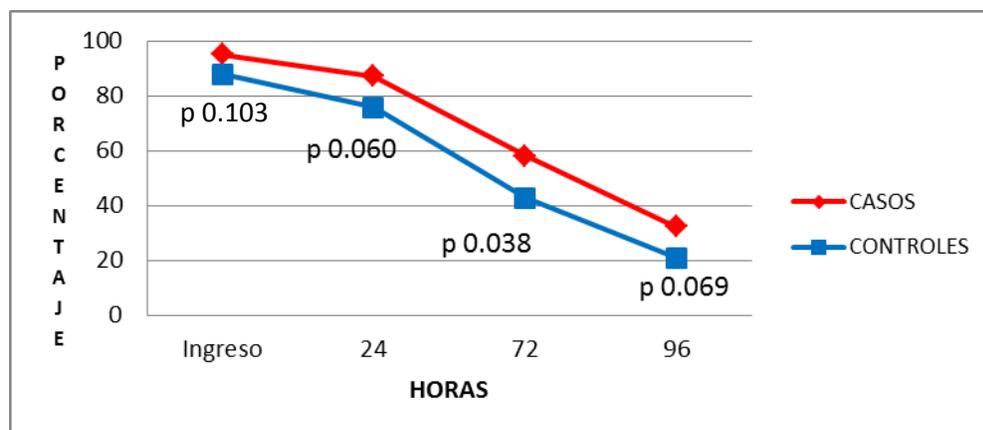
Características	Generales N = 235		Casos N = 62		Controles N = 173		p
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
Descripción Clínica de la Peritonitis							
Secundaria	134	57	37	59.7	97	56	0.622
Terciaria	101	43	25	40.3	76	43.9	0.622
Localizada	123	52	36	58	87	50	0.293
Difusa	112	48	26	41.9	86	49.7	0.293
Peritonitis Fecal	61	26	16	25.8	45	26	0.975
Características de cirugía							
Abdomen Abierto	107	46	35	56.4	72	41.6	0.044
Cirugía programada	104	60	25	40.3	79	45.7	0.467
Cirugía a demanda	115	49	36	58	79	45.7	0.094
Complicaciones Médicas							
Falla Renal	100	43	43	69.3	57	32.9	< 0.001
Cardiovasculares	83	35	38	61.3	45	26	< 0.001
Coagulopatía	61	26	33	53.2	28	16.1	< 0.001
Neurológicas	36	15	16	25.8	20	11.5	0.008
Falla Hepática	31	13	14	22.6	17	9.8	0.011
Hemorragia de vías digestivas	20	9	9	14.5	11	6.4	0.048
Sind. Dificultad Respiratorio Agudo	18	8	7	11.3	11	6.4	0.264
Otras	38	2	21	33.9	17	9.8	< 0.001
Complicaciones Quirúrgicas							
Fístula	36	15	16	25.8	20	11.6	0.008
Intestino Corto	19	8	10	16.1	9	5.2	0.007
Otras	33	14	14	22.6	19	11	0.024

La peritonitis secundaria predominó sobre la terciaria, la peritonitis fecal ocurrió en el 26% de los pacientes, sin diferencias entre los dos grupos (p 0.975); el manejo quirúrgico con abdomen abierto fue más frecuente en los casos (p 0.044). En general, las complicaciones médicas más frecuentes fueron: falla renal (42%), cardiovascular (35%), coagulopatía (26%) y las complicaciones quirúrgicas: fístula (15.3%) e intestino corto (8.1%); el grupo de los casos presentó con mayor frecuencia complicaciones en comparación con los controles (tabla 2).

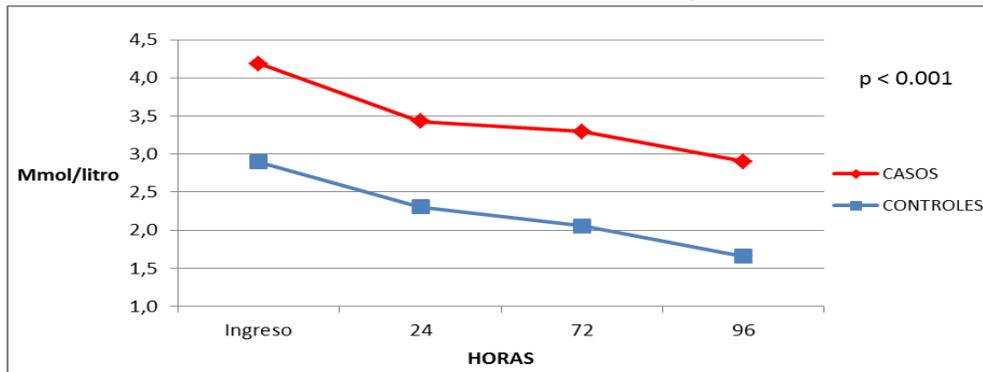
Gráfica 1. Comportamiento del choque a través del tiempo



Gráfica 2. Comportamiento del SIRS a través del tiempo



Gráfica 3. Niveles de lactato a través del tiempo



El promedio de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento antibiótico fue de 13 horas, entre el diagnóstico y la primera intervención quirúrgica fue de 26.6 horas; 34% de los pacientes recibieron nutrición parenteral a las 96 horas. Los días de ventilación mecánica en promedio fueron 6.14 (DS 7.8), la estancia en UCI fue en promedio de 9.5 días (DS 9.2), y los pacientes que reingresaron a la UCI fueron 12.3%. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 3).

Tabla 3. Seguimiento terapéutico y desenlaces

Variable	Población Total Promedios y Frecuencias (% o DS)	Casos Promedios y Frecuencias (DS o %)	Controles Promedios y Frecuencias (DS o %)	p
Antibiótico acorde al antibiograma	95 (40.4%)	28 (45.2%)	67 (38.7%)	0.376
Cambio de antibiótico entre las 72 y 96 horas de iniciado el tratamiento	125 (53.2%)	34 (54.8%)	91 (52.6%)	0.762
Uso de antibiótico hasta tres meses previo al ingreso	80 (34%)	25 (40.3%)	55 (31.5%)	0.224
Tiempo Dx-antibiótico (horas)	13.45 (DS 28.8)	11.2 (DS 9.9)	14.28 (DS 33.3)	0.299
Tiempo Dx - Cirugía (horas)	26.6 (DS 49.3)	22.7 (DS 25.5)	27.9 (DS 55.1)	0.342
Nutrición Parenteral a 96 horas	80 (34%)	26 (41.9%)	54 (31.2%)	0.126
Días ventilación mecánica	6.14 (DS 7.8)	6.34 (DS 6.5)	6.06 (DS 8.2)	0.793
Días estancia UCI	9.49 (DS 9.2)	10.31 (DS 9.5)	9.19 (DS 9.1)	0.427
Reingreso UCI	29 (12.3%)	8 (12.9%)	21 (12.1%)	0.875

En cuanto a la microbiología encontrada, los gérmenes más frecuentemente aislados en cultivos de líquido peritoneal y/o hemocultivos (gráfica 4), en la población general, fueron *Escherichia coli* (31%), *Klebsiella pneumoniae* (18.7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (12%); sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, excepto con *Enterococcus spp* (9.7% vs 1.7%, p 0.02). El 26% de los cultivos fueron negativos y en el 11% de los pacientes no se disponía del dato. La resistencia bacteriana que con mayor frecuencia se encontró para gérmenes gram negativos fue la presencia de betalactamasas de espectro extendido (15.3%) y la resistencia a ampicilina sulbactam de *Escherichia.coli* (9.3%), sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 4). Los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron piperacilina/tazobactam (46.3%), ampicilina/sulbactam (43.4%), metronidazol (22.5%) y meropenem (18.2%), (gráfica 5).

Gráfica 4. Frecuencia de aislamiento bacteriano

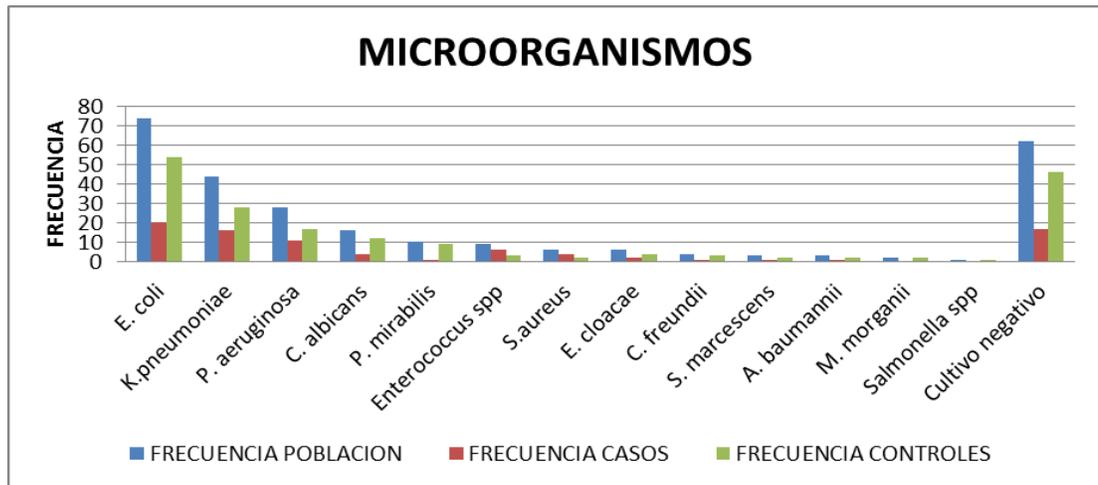
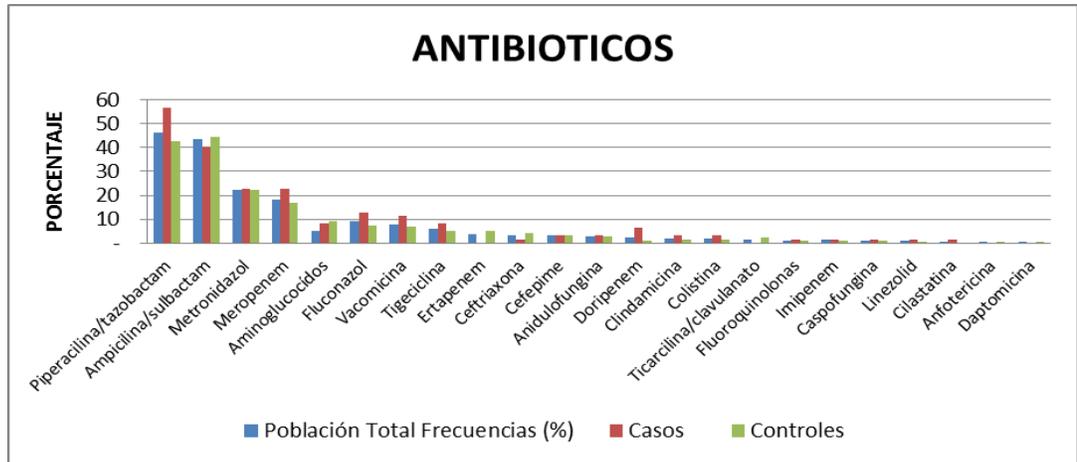


Tabla 4. Características de la resistencia bacteriana

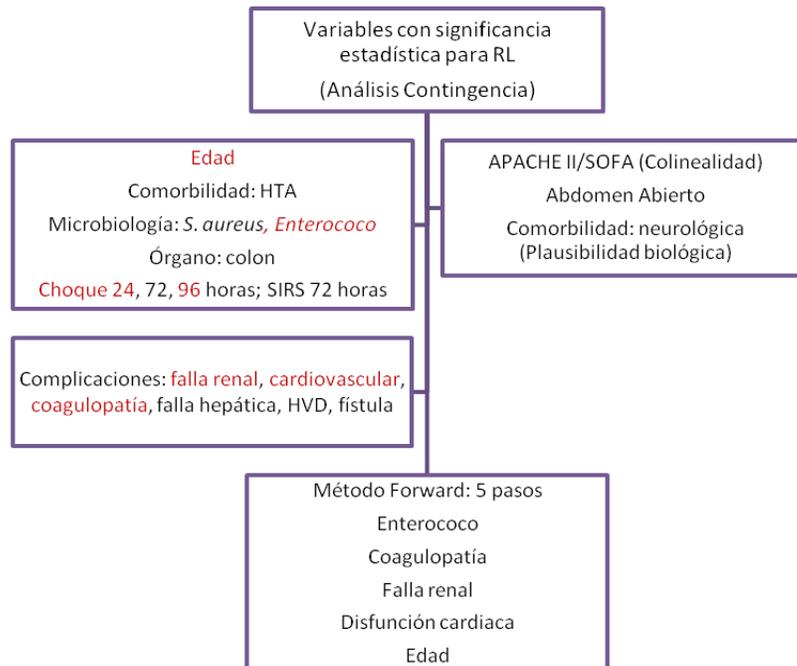
Resistencia bacteriana*	Población total Frecuencia (%)	Casos (%)	Controles (%)	p
Betalactamasa de espectro extendido	36 (15.3)	21	13.3	0.45
AMPc	18 (7.6)	11.3	6.4	0.552
KPC	17 (7.2)	8.1	6.9	0.86
SAMR	3 (1.2)	3.2	0.6	0.358
EVR	0	0	0	0.679
E. coli resistente Ampi/Sulbactam	22 (9.3)	11.3	8.7	0.793

*AMPc: betalactamasas tipo AMPc; enzimas resistentes a la inhibición de ácido clavulánico y activas contra cefamicinas. KPC: Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*. SAMR: *Staphylococcus aureus* metilinoresistente. EVR: enterococo vancomicino resistente

Gráfica 5. Porcentaje de uso de antibióticos



Las variables evaluadas en el análisis multivariado fueron: edad, hipertensión arterial, sitio de origen de infección en colon, presencia de choque a las 24, 72 y 96 horas de ingreso a la UCI, presencia de respuesta inflamatoria sistémica a las 72 horas de ingreso a la UCI, aislamiento microbiológico de *Enterococcus spp.*, y la presencia de complicaciones renales, hepáticas, coagulopatía, cardiovasculares, presencia de fístula intestinal y hemorragia de vías digestivas altas (Ver flujograma).



Después del análisis de contingencia, se encontraron como variables asociadas al fracaso la edad, la falla renal OR 3.19 (IC95 1.49 – 6.84) p 0.003, las complicaciones cardiovasculares OR 2.3 (IC95 1.08 - 5) p 0.029, la coagulopatía OR 3.57 (IC95 1.64 - 7.75) p 0.001, y la presencia de *Enterococcus spp* OR 10.5 (IC95 2,08 - 53) p 0.004 (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del análisis multivariado

VARIABLE	OR	IC95%	p
Edad	1.02	1.001 – 1.044	0.038
Falla renal	3.19	1.49 – 6.84	0.003
Disfunción miocárdica	2.3	1.08 - 5	0.029
Coagulopatía	3.57	1.64 - 7.75	0.001
<i>Enterococcus spp.</i>	10.5	2.08 - 53	0.004

8. DISCUSIÓN

La sepsis abdominal es la segunda causa de ingreso por patología infecciosa a la Unidad de Cuidado Intensivo después de la infección respiratoria, con una prevalencia de 18% y una mortalidad que alcanza hasta el 30% en los diferentes reportes. En nuestro trabajo encontramos una mortalidad de 26.3%, siendo ligeramente menor a la descrita en la literatura⁴, y ocurrió en pacientes con edad predominantemente mayor (66.6 años DS 17.5), esta información coincide con lo reportado en otros estudios¹⁷, en donde la infección intraabdominal grave se presenta en pacientes con edad mayor a 70 años. El APACHE II, considerada como una de las escalas para determinar el pronóstico y desenlace en pacientes que ingresan a cuidado intensivo y también en pacientes con peritonitis⁶, fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron; la escala SOFA, que permite la evaluación continua y valoración del pronóstico de los pacientes quirúrgicos²⁰, también fue mayor en estos pacientes. De acuerdo al sitio de infección, la mortalidad de la sepsis abdominal es mayor en el tracto biliar, el intestino grueso y delgado; nuestra muestra se correlaciona con la literatura, pues la mortalidad fue mayor en estas tres localizaciones⁷. Por tanto, consideramos que la población de pacientes incluida en nuestro estudio es muy similar en cuanto a edad, sitio de infección y severidad de la enfermedad, a la que se reporta en trabajos previos.

Al realizar una revisión de la literatura acerca de los factores asociados a fracaso en el tratamiento, no existen trabajos prospectivos o ensayos clínicos controlados que los describan. Se han definido algunos factores como: la gravedad de la enfermedad medida con APACHE II, el retraso en la intervención inicial, edad extrema, las comorbilidades asociadas, presencia de peritonitis difusa y/o fecal, imposibilidad de control del foco infeccioso y la presencia de malignidad. En nuestro trabajo la severidad de la enfermedad medida con APACHE II y SOFA, fue mayor en los pacientes que fallecieron, pero no incluimos esta variable en el análisis multivariado evitando colinealidad con otras variables que valoran disfunción multiorgánica, pues estos score incluyen variables que valoran en conjunto los órganos en falla (Ej: trombocitopenia, creatinina, índices de oxigenación, etc.).

La inestabilidad hemodinámica estuvo presente a las 24, 72 y 96 horas de ingreso a la UCI en los pacientes que fallecieron, con diferencia significativa comparada con los que no, aunque, en el análisis multivariado no se encontró asociación. Es de anotar, que en nuestro estudio, al igual que lo reportado previamente por la literatura, el ácido láctico tuvo un comportamiento diferente en los pacientes más graves, con una curva de descenso lenta y permanentemente elevada en los casos y un descenso rápido a la normalidad en los controles; aunque por falta de

datos completos en todos los pacientes no pudimos establecer significancia estadística como factor independientemente de fracaso terapéutico en sepsis¹⁰. Sin embargo, en las complicaciones cardiovasculares definidas como disfunción miocárdica asociada a sepsis, estuvo presente en el 35% de los pacientes y se observó una asociación fuerte al fracaso terapéutico (OR 2.3), indicando que la presencia de choque y SIRS por sí misma no se asocia a la mala evolución clínica, sino el compromiso de la célula miocárdica inducido por factores pro y antiinflamatorios circulantes en el paciente séptico. Las endotoxinas contribuyen a la depresión miocárdica a través de interacciones con los receptores de membrana TLR – 4, proceso inflamatorio que se inicia con mediadores como citoquinas, óxido nítrico (NO), C5, TNF α ^{25,26}. El papel del óxido nítrico es complejo, dado que ejerce efecto sobre el tono vascular sistémico, que impacta sobre la precarga, postcarga y el tono vascular. Otros factores que se han descrito se encuentran asociados a la disfunción miocárdica durante la sepsis son la disregulación autonómica, que refleja la pérdida de balance entre el tono vagal y simpático, la sensibilidad de los baro y quimiorreflejos, los cuales se han correlacionado con un mal pronóstico²⁷. Así mismo, las alteraciones en la captación, liberación de calcio del retículo sarcoplasmático y disminución en la sensibilidad de los canales de calcio, están relacionadas con la depresión cardíaca asociada a la sepsis^{28,29}. Aún existen muchos vacíos en la literatura sobre la disfunción miocárdica asociada a sepsis y más específicamente de origen abdominal; se requieren más estudios para definir su importancia en este tipo de pacientes, detectar tempranamente su ocurrencia y así lograr intervenciones más tempranas.

Otro factor que sugiere la literatura como asociado al fracaso clínico es la comorbilidad asociada, no obstante, nuestro estudio no encuentra diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que no, excepto en los que presentan Hipertensión Arterial (OR 1.25, p 0.54). Sin embargo, no fue realmente importante cuando fue llevada al análisis multivariado. No medimos albumina, ni otras variables que evaluaran objetivamente el grado de desnutrición, y este puede ser un factor asociado a mala evaluación clínica¹.

Aunque trabajos previos describen el retraso en el tratamiento inicial como factor de riesgo asociado a fracaso^{13,30}, los tiempos medidos en este trabajo de inicio de antibiótico y de intervención quirúrgica fueron similares en ambos grupos, por lo que no hay diferencia significativa entre ellos y no se puede relacionar esta variable con mortalidad. Es llamativo la variabilidad en el tiempo de inicio de la terapia antibiótica y lo prolongado de los mismos en los diferentes centros estudiados, ya que, aunque los grupos poblacionales pueden ser diferentes en cuanto a su origen y estrato socio-económico, el manejo de guías es similar y el control de adherencia a las mismas debe llevar a la optimización de los procesos

en pro del beneficio de la instauración temprana de la terapia antibiótica en este tipo de pacientes.

La literatura describe que un gran porcentaje de casos de sepsis abdominal es secundario a perforación gastrointestinal, la cual está relacionada con aumento en la morbimortalidad, por lo cual requiere diagnóstico y tratamiento tempranos, especialmente con control quirúrgico adecuado³⁰. La peritonitis fecal en nuestro trabajo ocurrió en el 26% de los pacientes, lo cual es una prevalencia baja que no permite encontrar diferencias significativas entre casos y controles. Es posible que sea necesario aumentar el número de pacientes con esta complicación para definir si está realmente asociada a muerte.

La falla renal aguda es una complicación frecuente en los pacientes con sepsis severa y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos, en nuestro estudio, encontramos una incidencia del 43% lo cual es similar a incidencias mundiales que reportan hasta un 20% aunque puede llegar a ser tan alta como un 50%, lo que empeora el pronóstico y lleva a una mortalidad hasta de 70 – 75% a pesar de la terapia de reemplazo renal³¹. En el estudio del doctor Díaz y colaboradores³¹, se describe una mortalidad entre el 28.1% al 69.3% de los pacientes, dependiendo si se realizó soporte renal con hemodiálisis o manejo médico únicamente. En nuestro trabajo se reportó un OR de 3.19 para mortalidad en pacientes con sepsis abdominal que presentaron falla renal, siendo más elevada que lo reportado por el estudio español FRAMI con un OR 2.51 en 43 unidades de cuidado intensivo³², aunque este análisis se realizó en pacientes con sepsis en general y no especifica de la sepsis abdominal, lo que es un hallazgo relevante. Los factores fisiopatológicos que favorecen la falla renal en sepsis son multifactoriales, incluyendo hipotensión sistémica, vasoconstricción renal, infiltración de células inflamatorias en el tejido renal, trombosis intraglomerular y la obstrucción intratubular³¹⁻³³. Los estados de sepsis y SIRS se han asociado a condiciones procoagulantes, principalmente la inducción de la cascada de coagulación y la fibrinólisis que conducen a coagulación intravascular diseminada, hemorragia y trombosis microvascular³¹. Sustancias proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas como la IL-1 y la IL-6 en una respuesta exagerada pueden producir daño tisular^{31,32}. Varias revisiones sistemáticas de trabajos experimentales en sepsis determinaron que el gasto cardiaco es el factor de mayor impacto en el flujo sanguíneo renal³², aunque el flujo sanguíneo renal se encuentre normal o elevado ante un gasto cardiaco hiperdinámico, la resistencia vascular renal se encuentra disminuida y por tanto se produce una caída en la tasa de filtración glomerular, esto puede explicarse por el aumento en el óxido nítrico inducido por la cascada proinflamatoria en la médula renal³².

El *Enterococo* se ha convertido en un importante germen nosocomial, con una prevalencia descrita hasta del 11%, lo cual es comparable con nuestro estudio

donde en la población general se aisló en 11.4% de los pacientes; con desarrollo de resistencia a ciertos antibióticos, que lleva a la falla en el tratamiento. Aunque hay múltiples especies descritas, las más importantes clínicamente son 90% *E. faecalis* y 10% *E. faecium*. Las especies de *Enterococo* son comensales propios del tracto gastrointestinal, y su virulencia se alcanza por los factores que facilitan su unión a la superficie epitelial y serosa, en organismos con alteración del sistema inmune³⁴. En nuestro trabajo, identificamos el aislamiento microbiológico de *Enterococo* como un factor predictor independiente de falla en el tratamiento y mortalidad OR 10.5, p 0.004. El rol del *Enterococo* en infección intraabdominal está descrito desde 1995, en un estudio prospectivo aleatorizado de 330 pacientes, 71 con aislamiento microbiológico de este germen, con una relación muy alta en la tasa de falla al tratamiento comparado con los pacientes que no lo tenían (28 Vs 14%, p 0.01)³⁵. La literatura describe como factores de riesgo asociados a este: APACHE II mayor de 12, tipo de infección intraabdominal y cubrimiento antibiótico empírico inadecuado, los cuales son necesarios identificar para optimizar la terapia antimicrobiana con el fin de darle cubrimiento a este germen³. Sin embargo, las guías de Sepsis Abdominal de IDSA 2010¹, no recomiendan el cubrimiento en el caso de infección intraabdominal adquirida en la comunidad, pues en su mayoría son *E. faecalis*, los cuales generalmente son susceptibles a ampicilina, piperacilina y vancomicina; no así en infección intraabdominal nosocomial, en pacientes de alto riesgo (inmunocomprometidos, pacientes con peritonitis postoperatoria asociada a cuidados de la salud, pacientes que hayan recibido previamente cefalosporinas o antibióticos de amplio espectro que seleccionen *Enterococo* y pacientes con peritonitis y enfermedad valvular o prótesis cardíaca con alto riesgo de endocarditis), en los cuales es necesario dar cubrimiento antibiótico a esta bacteria.

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con sepsis grave pueden desarrollar coagulopatía de forma temprana, de hecho la hipocoagulabilidad es una complicación frecuente³⁶. En nuestro estudio, se presentó coagulopatía como complicación en un 26% de los pacientes, datos que se alejan un poco de lo referido en la literatura donde se expone que se pueden presentar anomalías de la coagulación clínicamente relevantes hasta en un 50-70 % de pacientes con sepsis severa y choque séptico³⁷, lo cual podría estar en relación con los métodos de medición y parámetros utilizados en los diferentes estudios para definir dichas anomalías. Es de notar, que fue clara y estadísticamente significativa la diferencia entre la presencia de coagulopatía entre los casos y los controles (53% vs 16%), siendo un marcador de mal pronóstico en pacientes con sepsis abdominal y choque séptico.

La activación de la coagulación ocurre frecuentemente en infecciones severas y sepsis, y puede contribuir al desarrollo de disfunción multiorgánica. Varios mecanismos están implicados en el desarrollo de coagulopatía, variando desde el

estado procoagulante, que favorece la aparición de episodios trombóticos y anticoagulante que predispone la aparición de sangrado. La hipotermia, la dilución de volumen y la acidosis metabólica son los principales mecanismos aceptados en la actualidad para explicar la aparición de este fenómeno. Otros menos frecuentes incluyen la activación del sistema del complemento estrechamente conectada con la hemostasia durante la sepsis³⁸, aunque pocos estudios en seres humanos han investigado las interconexiones detalladas entre el complemento y coagulación en la sepsis grave y la incidencia de la depleción del mismo en estos estados; un estudio reciente encontró que el consumo de C3 está relacionado con mal pronóstico en sepsis grave³⁹. Aunque la evidencia experimental y clínica con respecto a la relación entre la mutación del factor V de Leiden y el resultado en sepsis con respecto al desarrollo de disfunción multiorgánica no es contundente, se plantea también como un posible factor determinante de desenlaces adversos^{37,40}.

El tamaño de la muestra confiere al estudio un apropiado poder estadístico, acorde a lo estipulado en el protocolo; por tanto, para las variables ya descritas, se establecieron diferencias estadísticamente significativas, que son compatibles con la fisiopatología de la enfermedad y valores de asociación lo suficientemente altos para considerar puedan ser consistentes con otros estudios similares.

La obtención de los datos a partir de historias clínicas, limitó la recolección de los mismos para algunas variables en las cuales no se obtuvo la información para todos los pacientes. A pesar de esto, como se mencionó anteriormente, esto no afectó el poder del estudio, para encontrar diferencias significativas.

El diseño de un estudio multicéntrico está a favor de que las características de la muestra sean semejantes a nuestra población general y nos permite extrapolar estos resultados por lo menos a nivel local; aunque se debe tener presente que hay variabilidad en la población en cuanto al estrato socioeconómico y a las causas posibles de la infección intraabdominal en cada una de las unidades de cuidado intensivo. En la actualidad, no se dispone de estudios similares en esta región del país, no obstante, las intervenciones médicas y quirúrgicas pudieron ser variables entre las instituciones, aunque las guías de manejo son similares.

9. CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes con sepsis abdominal que ingresaron a la UCI, observamos que la mortalidad está relacionada de manera independiente con edad avanzada, el desarrollo de falla renal aguda, disfunción miocárdica y coagulopatía como complicaciones asociadas a la infección, y el aislamiento microbiológico de Enterococo, esto último con una asociación muy fuerte.

En los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis de origen abdominal, es importante prevenir la presentación de complicaciones tales como falla renal aguda, disfunción miocárdica y coagulopatía, de esta manera disminuir la posibilidad de fallecer por estas causas; así mismo, los pacientes que desarrollen estas complicaciones o que les sea aislado Enterococo, deben ser vigilados e intervenidos más precoz y estrechamente.

Considerando que estamos ante una patología que es multifactorial, este estudio nos permitió establecer la asociación entre diferentes eventos y mortalidad, en consecuencia nuestras observaciones sugieren que es necesario realizar un estudio prospectivo aleatorizado que permita una mejor estimación del impacto de cada uno de estos factores en la mortalidad por sepsis abdominal, con el fin de evaluar el potencial beneficio de prevenir y hacer una identificación e intervención temprana de estas complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Weigelt JA. Empiric treatment options in the management of complicated intra-abdominal infections. *Cleve Clin J Med* 2007;74 Suppl 4:S29-37.
2. van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 2007;298:865-72.
3. Molina FJ, Díaz CA, Barrera L, et al. [Microbiological profile of infections in the Intensive Care Units of Colombia (EPISEPSIS Colombia)]. *Med Intensiva* 2011;35:75-83.
4. Theunissen C, Cherifi S, Karmali R. Management and outcome of high-risk peritonitis: a retrospective survey 2005-2009. *Int J Infect Dis* 2011;15:e769-73.
5. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
6. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:785-94.
7. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, et al. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:29-39.
8. Calandra T, Cohen J, Conference ISFDolitIC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.
9. Brook I. Microbiology and management of abdominal infections. *Dig Dis Sci* 2008;53:2585-91.
10. Guirao X, Arias J, Badía JM, et al. [Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection]. *Cir Esp* 2010;87:63-81.
11. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466-94.
12. Bader FG, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch HP, Eckmann C. Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res* 2009;14:491-6.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
14. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
15. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 3:S177-83.

16. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 2005;65:1611-20.
17. Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg* 2006;203:390-6.
18. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31:2228-37.
19. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23.
20. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE. Intra-abdominal Sepsis in Elderly Persons. *Clin Infect Dis* 2002;35:62-8.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
22. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
23. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care* 2009;13:R99.
24. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4833-7.
25. Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol* 2011;17:48-85.
26. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27:1309-18.
27. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:967-70.
28. Wu LL, Ji Y, Dong LW, Liu MS. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock* 2001;15:49-55.
29. Tavernier B, Garrigue D, Boule C, Vallet B, Adnet P. Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin-treated rabbits. *Cardiovasc Res* 1998;38:472-9.
30. Langell JT, Mulvihill SJ. Gastrointestinal perforation and the acute abdomen. *Med Clin North Am* 2008;92:599-625, viii-ix.
31. Díaz de León M, Moreno SA, González Díaz DJ, Briones GJ. [Severe sepsis as a cause of acute renal failure]. *Nefrología* 2006;26:439-44.
32. Ragueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. [Physiopathology of acute renal failure during sepsis]. *Med Intensiva* 2011;35:424-32.
33. Diaz M MA, González J. Insuficiencia renal aguda en el paciente séptico. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int* 2004;18:199-206.

34. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002;89:361-7.
35. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716-21; discussion 21-3.
36. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res* 2012;129:290-5.
37. Schouten M, van 't Veer C, van der Poll T, Levi M. Effect of the factor V Leiden mutation on the incidence and outcome of severe infection and sepsis. *Neth J Med* 2012;70:306-10.
38. Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol* 2010;185:5628-36.
39. Ren J, Zhao Y, Yuan Y, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and coagulopathy in crime? *PLoS One* 2012;7:e47095.
40. de Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Alvarez-Mon M. Role of circulating soluble chemokines in septic shock. *Med Intensiva* 2012.

ANEXOS

Anexo A. Cronograma de actividades.

Meses Actividad	Agosto – Diciembre 2011	Enero - Febrero 2012	Febrero 2012	Oct. 2012	Nov. 2012 – Enero 2013	Marzo 2013
Desarrollo del protocolo • Diseño muestral • Elaboración del instrumento	X					
Presentación a comités		X				
Inicio de reclutamiento y digitación de datos			X			
Fin de reclutamiento y digitación de datos				X		
Procesamiento y análisis de la información					X	
Presentación de resultados						X

Anexo B. Presupuesto Global.

RUBROS	FUENTES Recursos Propios	TOTAL
PERSONAL	\$ 96.000.000	\$ 96.000.000
EQUIPO	\$ 9.000.000	\$ 9.000.000
MATERIALES	\$ 124.000	\$ 124.000
TOTAL		\$ 105.124.000



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

CES

Un Compromiso con la Excelencia
Personería Jurídica 11154 de agosto 4 de 1978

Anexo C. Carta de aprobación y presentación a comités.



CEIC- 1476 - 2012

Bogotá, 18 de julio de 2012

Doctora
ANGELA HERNÁNDEZ
Investigadora Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL - INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

ref. Factores asociados a fracaso terapéutico y desenlaces adversos en pacientes con sepsis abdominal en UCI -Bogotá 2010- 2012

Estimada doctora Hernández

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el **Acta No. 355** del 11 de julio del 2012. Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, el reclutamiento de sujetos o recolección de datos.

Desándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Atentamente,

 FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
**COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

J. SINAY ARÉVALO LEAL
Presidente Comité de Ética en Investigación
IRB00007736

Cc: C

Calle 163A No. 13B-60 - Conmutador: 867 9797 - Citas Médicas: 667 2828 - Fax: 671 7606 - A.A. 102972 - Bogotá, D.C. Colombia

090201

www.cardioinfantil.org

39022



DDI-255-2012

Bogotá, 29 de junio de 2012

Doctora
ÁNGELA HERNÁNDEZ
Investigadora principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Estimada doctora Hernández:

Una vez presentado y discutido el protocolo “Factores asociados a fracaso terapéutico y desenlaces adversos en pacientes con sepsis abdominal en UCI - Bogotá 2010-2012” - Código FA-555-2012 en el Comité de Investigaciones y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Diciembre 28 del 2012
- Junio 28 del 2013

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,

DPTO. DE INVESTIGACIONES
FUNDACION CARDIO-INFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA


JUAN CARLOS VILLAR CENTENO, MD, PhD
Secretario (c) Comité de Investigaciones