

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

Paula Duque

Dinia Corzzo

Eduard Naranjo

Alejandro Reyes

Ángela Hernández



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**CES**

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

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

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

Tutor: Dr. Jhonny Beltrán  
Médico Internista  
Magister en Epidemiología



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**CES**

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

# Introducción

- 1900: mortalidad 90%
- 1930: Kishner, principios básicos IIA: eliminación foco, remoción tejido necrótico, drenaje abscesos. Mortalidad 50%
- Uso de antibióticos: 40%
- Manejo integral, UCI: 30%

- • Guirao X, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Cir Esp. 2009.
- • Dellinger RP., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008.
- • Marshall J, et al. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. Crit Care Med 2003.

# Introducción

- La IIA es la segunda causa de infección que ingresa a las unidades de cuidado intensivo, con una mortalidad hasta de 30% dependiendo de los diferentes estudios (11 – 30%)
- Registro EPISEPSIS, 10 UCI (826 pacientes) en Colombia: la IIA ocupó el segundo puesto, siendo 18,16% de los ingresos por causas infecciosas, superado por la infección respiratoria (29,54%)

Brun-Buisson C, 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; 274:968–74.

Molina, F., Díaz C., et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). Med Intensiva 2011; 35:75-83.

# Introducción

A pesar de un mejor conocimiento de la fisiopatología de la infección grave, de las pruebas diagnósticas, el tratamiento antibiótico, los cuidados perioperatorios y la técnica quirúrgica, todavía un porcentaje relevante de pacientes con este diagnóstico desarrollan estadios avanzados de infección y precisan el ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos.

# Introducción

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo, permitirá un seguimiento más cercano, y de esta manera hacer intervenciones oportunas.

# Pregunta de Investigación

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

# Objetivos

## 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.

# Objetivos

## Específicos

- Describir las características clínicas 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.

# Objetivos

## Específicos

- 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.

# Metodología

## Diseño del Estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, sin emparejamiento, no aleatorizado, multicéntrico.

- 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.

# Metodología

## 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.
- Fracaso terapéutico: se definió como muerte en el paciente con sepsis abdominal, que puede ocurrir desde el ingreso hasta los 28 días de seguimiento.

# Metodología

## 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.

# Metodología

## Población de Estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad, que ingresaron a UCI con Dx de sepsis de origen abdominal en tres hospitales, entre el 2010 y 2012:

- ✓ Fundación Cardioinfantil
- ✓ Hospital Meissen E.S.E
- ✓ Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca

# Metodología

## 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.

## Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes inmunosuprimidos (cáncer, VIH, trasplante)
- Pancreatitis
- Peritonitis primaria; pacientes con diálisis CAPD
- Pacientes con pobre pronóstico a corto plazo
- Malformaciones congénitas

# Metodología

- Muestra: Cálculo con la formula J. Feliss

Con un alfa 0.05

Poder 80%

236 pacientes

Apareamiento 1:1

Exposición en controles 31%

OR 2.2

- Se asumió la sobrevida de los controles cuando hubo terapia empírica inapropiada en 31%
- Fx asociado a mortalidad la de terapia antibiótica inapropiada, cuando están presentes gérmenes gram negativos MR (OR de 2.2; IC95% 1.215–3.899)

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis descriptivo
- Análisis bivariado
- Análisis multivariado (RL)
- $p < 0.05$
- SPSS versión 18

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis descriptivo
  - ✓ Promedios y desviación estándar de las variables de naturaleza cuantitativa (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)
  - ✓ Cálculo de proporciones de las variables de naturaleza cualitativa (Comorbilidades, órgano comprometido, características clínicas, aislamiento microbiológico y resistencia bacteriana, antibiótico y complicaciones médicas y quirúrgicas)

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis bivariado
  - ✓ Para evaluar las diferencias entre los grupos de éxito y fracaso con el tratamiento se utilizó ji cuadrado de las variables cualitativas o Fisher para los valores esperados menores de 5.
  - ✓ Para las variables continuas, se evaluó el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Cuando se confirmó, las comparaciones se efectuaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes.

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis multivariado
- ✓ Regresión logística para determinar los factores asociados a fracaso terapéutico.
- ✓ Análisis de contingencia que descartaron variables (Varias regresiones logísticas )
- ✓ Asociaciones: cálculo de 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.

# Consideraciones Ética

- 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.
- No se consideró el requerimiento de la firma de un consentimiento informado.

Aprobado por Comité de Ética e Investigación.

# Resultados

- 235 pacientes con Dx Sepsis Abdominal, que ingresaron a UCI
- 62 casos (26.3%), 173 controles (73.7%)

# Tabla 1. Características generales de los pacientes

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

# Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características	Generales		Casos		Controles		p
	N = 235		N = 62		N = 173		
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
<b>Comorbilidades</b>							
Disfunción miocárdica	63	27	21	34	42	24.3	0.150
HTA	96	41.2	36	58	60	34.7	< 0.001
Renales	38	16.3	20	32.3	18	10.4	< 0.001
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	0.289
Obesidad	14	6	1	1.6	13	7.5	0.121
Autoinmunidad	14	6	7	11.3	7	4.0	0.058
Hepáticas	6	2.6	3	4.8	3	1.7	0.191

# Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Generales		Casos		Controles		p
	N = 235		N = 62		N = 173		
<b>ORIGEN DE LA INFECCIÓN</b>							
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	p
Intestino Delgado	97	41	25	40.32	72	41.62	0.859
Colon	73	31	26	41.94	47	27.17	0.031
Hígado y vía biliar	62	26	16	25.81	46	26.59	0.904
Estómago	15	6	1	1.61	14	8.09	0.125
Urinario	9	4	4	6.45	5	2.89	0.249
Ginecológico	3	1	-	-	3	1.73	0.568
Esófago	2	1	1	1.61	1	0.58	0.459

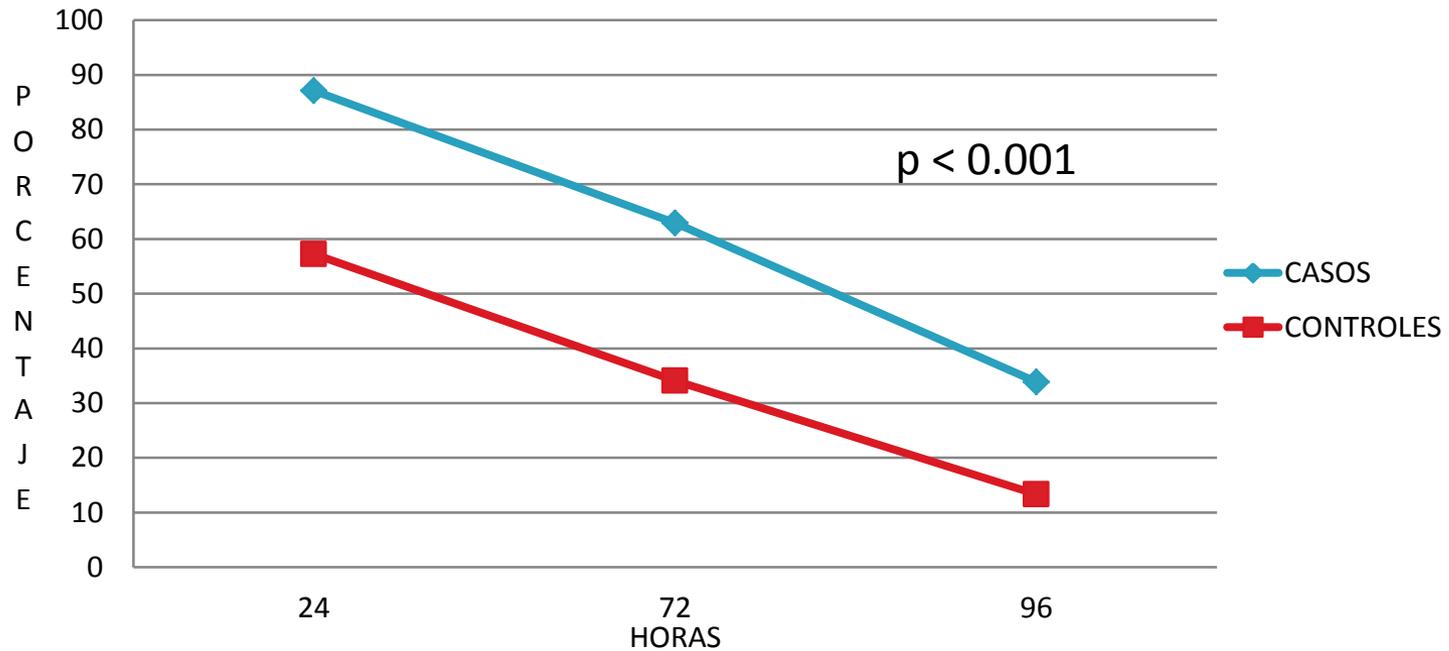
# Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características	Generales		Casos		Controles		p
	N = 235		N = 62		N = 173		
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
<b>DESCRIPCIÓN CLÍNICA</b>							
<b>Peritonitis Secundaria</b>	134	57	37	59.68	97	56.07	0.622
Terciaria	101	43	25	40.32	76	43.93	
<b>Peritonitis Localizada</b>	123	52	36	58.06	87	50.29	0.293
Difusa	112	48	26	41.94	86	49.71	
<b>Peritonitis Fecal</b>	61	26	16	25.81	45	26.01	0.975
<b>CARACTERÍSTICAS DE CIRUGÍA</b>							
<b>Abdomen Abierto</b>	107	46	35	56.45	72	41.62	<b>0.044</b>
<b>Cirugía programada</b>	104	60	25	40.32	79	45.66	0.467
<b>Cirugía a demanda</b>	115	49	36	58.06	79	45.66	0.094

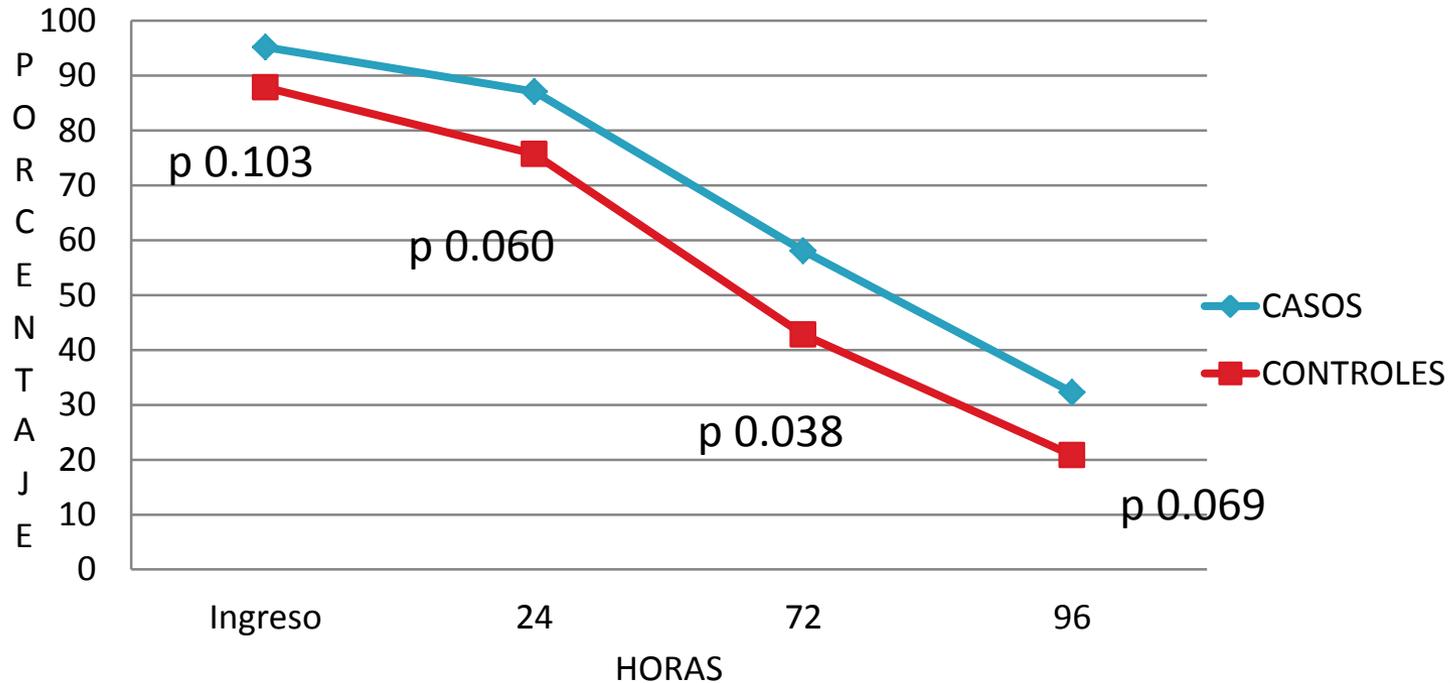
# Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características	Generales		Casos		Controles		p
	N = 235		N = 62		N = 173		
	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	FRECUENCIA	%	
<b>Complicaciones Médicas</b>							
Falla Renal	100	43	43	69.35	57	32.95	< 0.001
Cardiovasculares	83	35	38	61.29	45	26.01	< 0.001
Coagulopatía	61	26	33	53.23	28	16.18	< 0.001
Neurológicas	36	15	16	25.81	20	11.56	0.008
Falla Hepática	31	13	14	22.58	17	9.83	0.011
Hemorragia de vías digestivas	20	9	9	14.52	11	6.36	0.048
SDRA	18	8	7	11.29	11	6.36	0.264
Otras	38	2	21	33.87	17	9.83	< 0.001
<b>Complicaciones Quirúrgicas</b>							
Fístula	36	15	16	25.81	20	11.56	0.008
Intestino Corto	19	8	10	16.13	9	5.20	0.007
Otras	33	14	14	22.58	19	10.98	0.024

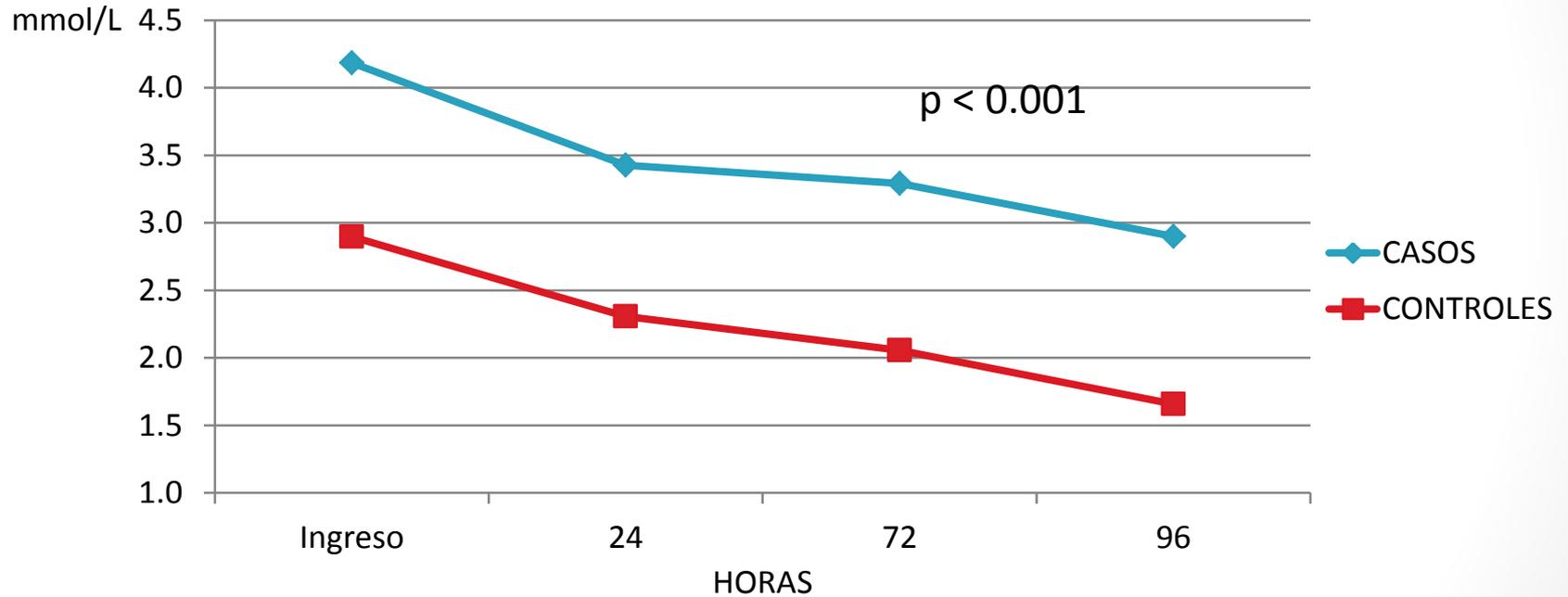
# Figura 1. Choque a través del tiempo



## Figura 2. Respuesta inflamatoria sistémica a través del tiempo



# Figura 3. Nivel de ácido láctico en el tiempo



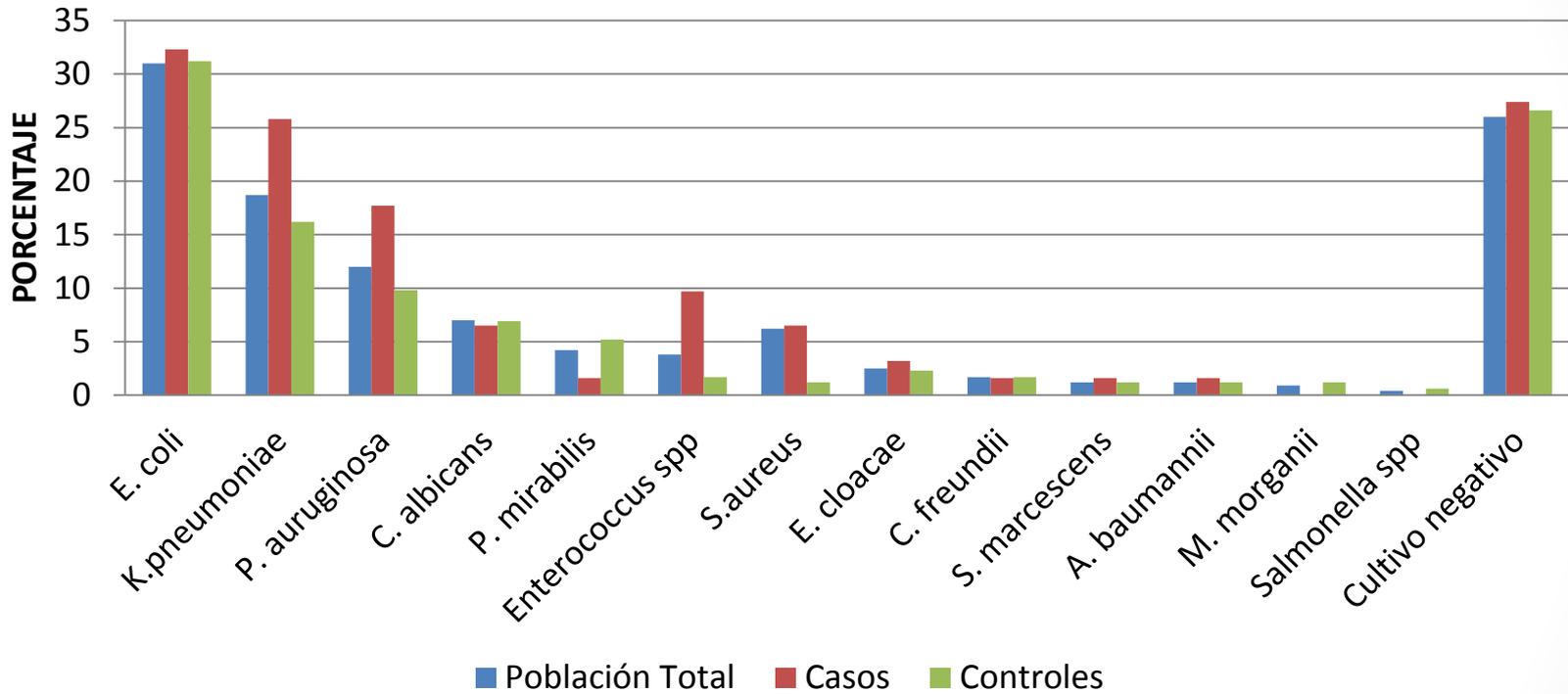
## Tabla 2. Seguimiento terapéutico y desenlaces

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)	11.68 (DS 12)	11.2 (DS 9.9)	11.8 (DS 12.6)	0.756

## Tabla 2. Seguimiento terapéutico y desenlaces

<b>Variable</b>	<b>Población Total Promedios y Frecuencias (DS o %)</b>	<b>Casos Promedios y Frecuencias (DS o %)</b>	<b>Controles Promedios y Frecuencias (DS o %)</b>	<b>p</b>
<b>Tiempo Dx - Cirugía (horas)</b>	24.2 (DS 32.5)	22.7 (DS 25.5)	24.6 (DS 34.5)	0.709
<b>Nutrición Parenteral a 96 horas</b>	80 (34%)	26 (41.9%)	54 (31.2%)	0.126
<b>Días ventilación mecánica</b>	6.14 (DS 7.8)	6.34 (DS 6.5)	6.06 (DS 8.2)	0.793
<b>Días estancia UCI</b>	9.49 (DS 9.2)	10.31 (DS 9.5)	9.19 (DS 9.1)	0.427
<b>Reingreso UCI</b>	29 (12.3%)	8 (12.9%)	21 (12.1%)	0.875

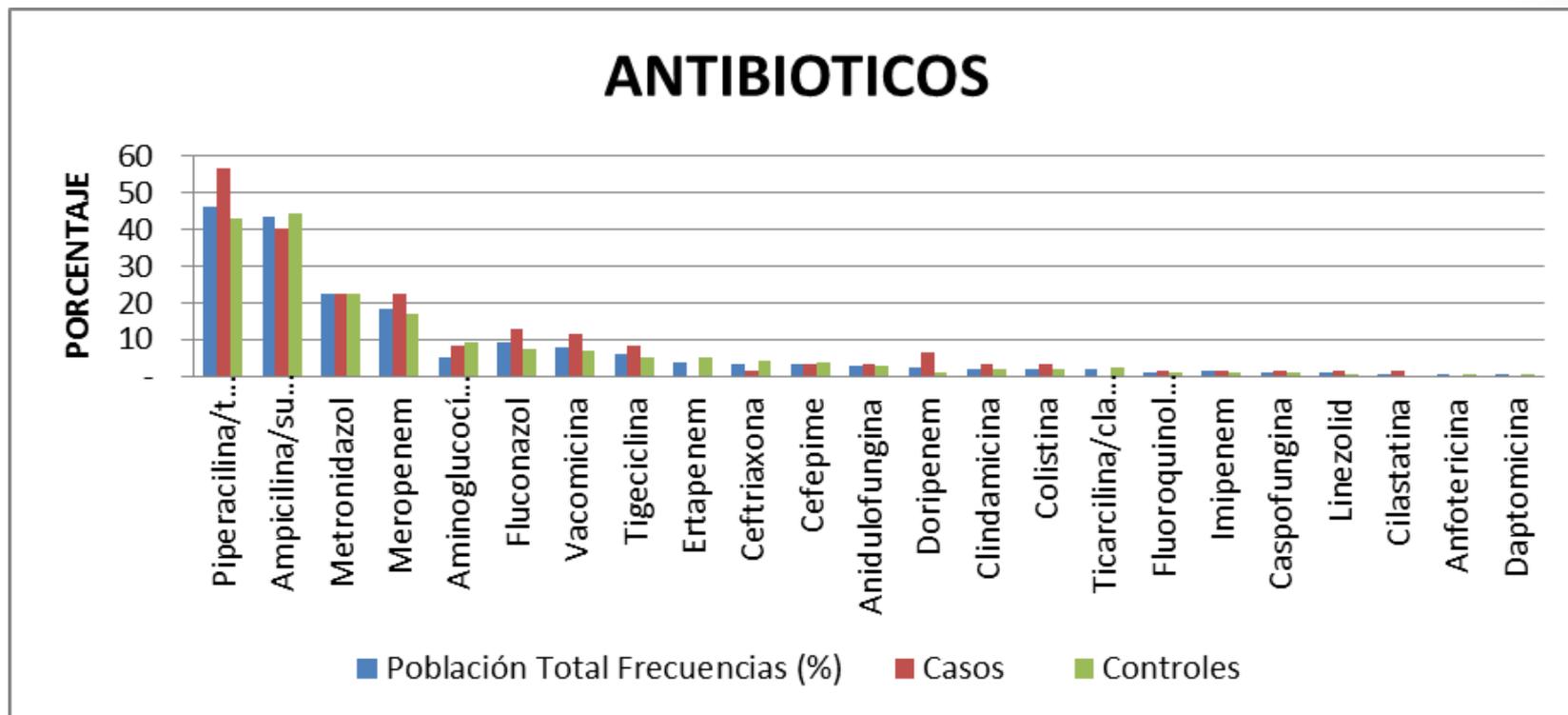
# Figura 4. Porcentaje de aislamiento bacteriano



## Tabla 4. Características de la resistencia bacteriana

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

# Figura 5. Porcentaje de uso de antibióticos



Variables con significancia estadística para RL  
(Análisis Contingencia)

Edad

Comorbilidad: HTA

Microbiología: *S. aureus*, *Enterococo*

Órgano: colon

Choque 24, 72, 96 horas; SIRS 72 horas

APACHE II/SOFA (Colinealidad)

Abdomen Abierto

Complicación: neurológica  
(Plausibilidad biológica)

Complicaciones: falla renal,  
cardiovascular, coagulopatía, falla  
hepática, HVD, fístula

Método Forward: 5 pasos

*Enterococo*

Coagulopatía

Falla renal

Disfunción cardíaca

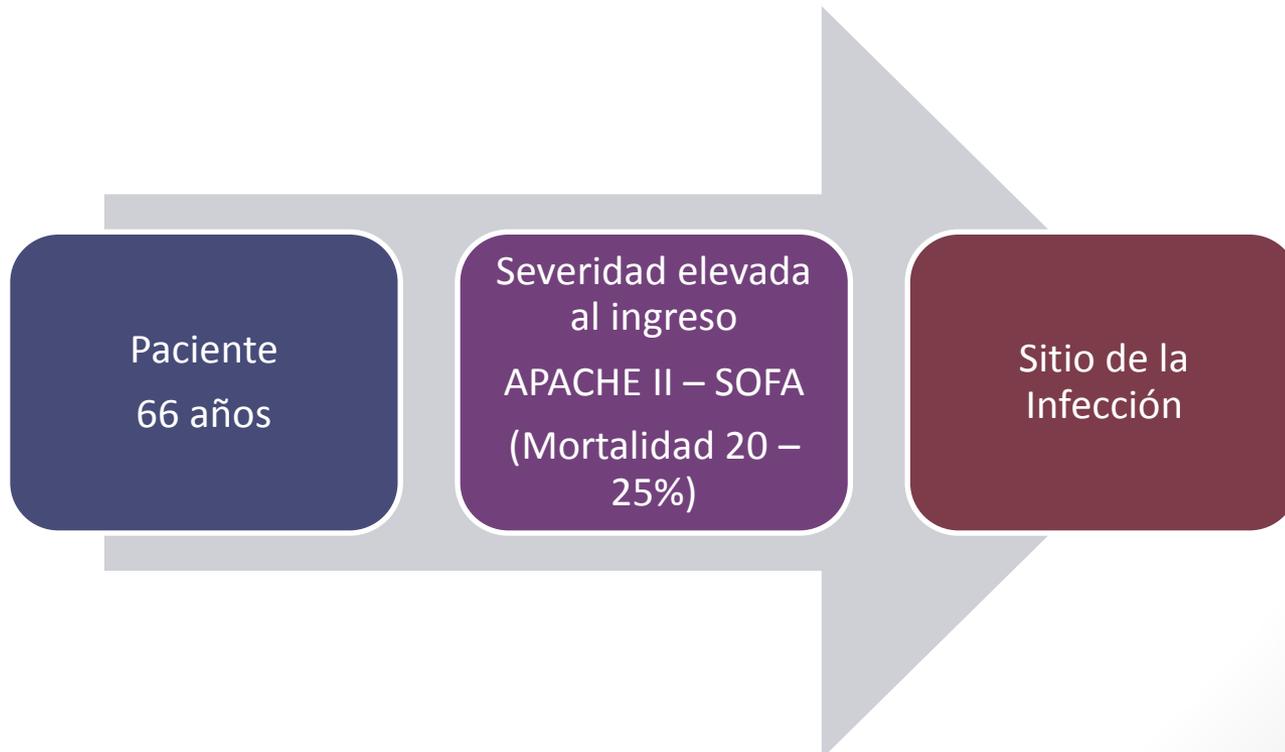
Edad

**Tabla 5. Factores asociados a fracaso con el análisis de multivariado**

<b>VARIABLE</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>p</b>
<i>Enterococcus spp</i>	10.5	2,08 - 53	0.004
Coagulopatía	3.57	1.64 - 7.75	0.001
Falla renal	3.19	1.49 – 6.84	0.003
Disfunción cardiaca	2.3	1.08 - 5	0.029
Edad	1.02	1.001 – 1.044	0.038

# Discusión

- Segunda causa de sepsis que ingresa a UCI (18%)
- Morbimortalidad elevadas (literatura 30% vs nosotros 26.3%)
- Identificación de pacientes de alto riesgo que presenten falla con el tratamiento médico quirúrgico instaurado



# Discusión

- Etiología: hepatobiliar, intestino delgado, colon
- Factores asociados a fracaso:
  - ✓ APACHE
  - ✓ Retraso en la intervención inicial
  - ✓ Edad
  - ✓ Comorbilidades asociadas
  - ✓ Peritonitis difusa o fecal
  - ✓ Imposibilidad de control de foco
  - ✓ Malignidad
  - ✓ Estado nutricional deficientes

## *Enterococcus* *spp*

- Sitges-Serra A, López MJ, et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002;89:361-7
- Burnett RJ, Haverstock DC, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118:716-21

## Coagulopatía

- Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. *J Immunol* 2010;185:5628-36
- Ren J, Zhao Y, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis. *PLoS One* 2012;7:e47095.

## Falla renal

- Díaz de León M, Moreno SA, González Díaz DJ, Briones GJ. Severe sepsis as a cause of acute renal failure. *Nefrologia* 2006;26:439-44
- Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. *Med Intensiva* 2011;35:424-32.

## Disfunción miocárdica

- Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol* 2011;17:48-85.
- Cain BS, Meldrum DR, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999;27:1309-18.

## Edad

- 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.

# Limitaciones

- Estudio de casos y controles
- El número de observaciones con peritonitis fecal fue baja en nuestra población.
  - Descrito en la literatura como factor de mortalidad en este tipo de pacientes.
- La falta de sistematización de las historias clínica en algunas instituciones.
  - Limitó la obtención de los datos.
- No se valoró objetivamente el grado de desnutrición de nuestros paciente.
  - Medición de albumina.
  - Otros determinantes del estado nutricional de los pacientes.

# Fortalezas

- Los resultados coinciden con los reportados en otros estudios.
  - Valores de mortalidad descrita
  - Mortalidad esperada por las escalas predictoras (APACHE II y SOFA)
  - Localizaciones de mayor mortalidad (Vía biliar, intestino delgado y grueso)
- En nuestro estudio confirmamos los principales factores asociados al fracaso terapéutico.
  - Falta en la literatura que describieran estos factores de manera prospectiva.
- Se analizó la falla renal específicamente en pacientes con sepsis abdominal
  - Los demás trabajos han sido en pacientes septicos de cualquier origen

# CONCLUSIONES

Mortalidad asociada:

- Edad avanzada
- Falla renal aguda
- Disfunción miocárdica
- Coagulopatía
- Infección por *Enterococcus spp.*

# CONCLUSIONES

- Prevenir la presencia de estas complicaciones
- Disminuir la posibilidad de fallecimiento
- Vigilancia estrecha
- Intervención precoz

# CONCLUSIONES

- Patología multifactorial
- Es necesario un estudio prospectivo aleatorizado para mejor estimación del impacto de estos factores en la mortalidad.
- Evaluar el beneficio de identificación y prevención e intervención temprana de estos factores.

Gracias