



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA HUMANA Y PSICOBIOLOGÍA**

### **Estudio sobre la Sepsis Grave de Origen Abdominal. Utilidad de la Procalcitonina y otros Marcadores Pronósticos**

**D<sup>a</sup>. Ada González Lisorge**

**2013**

Portada

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología**

**ESTUDIO SOBRE LA SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL.  
UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA Y OTROS MARCADORES  
PRONÓSTICOS**

**Ada González Lisorge**

**2013**



A mis padres, por despertar en mí el interés por aprender y por viajar.

A Jorge, por ser mi mejor compañero de viajes.

A Cloe cuyas miradas y sonrisas encienden el Sol.

A ti que estás a punto de llenar nuestras vidas...



## **AGRADECIMIENTOS**



En primer lugar querría agradecer a Carlos que accediera a embarcarse conmigo en esta aventura investigadora. Por creer que era posible llegar hasta aquí, por su apoyo y su amistad.

A Matilde Campos, por dedicarme su saber y su tiempo por la amistad que nos une.

A los directores todos: Carlos García Palenciano, Matilde Moreno, Matilde Campos y Francisco Acosta. Gracias a su ciencia, su dedicación y sus consejos, esta tesis ha alcanzado su forma definitiva.

A mis padres, por haberme inculcado el gusto por aprender y a ellos y a mis hermanos, así como al resto de mi familia, por su cariño, su apoyo y sus ánimos.

A mi abuelito Juan y al Dr Fernando Sánchez Gascón que nos dejaron físicamente pero les hubiera encantado compartir este momento conmigo.

A mis amigos, por estar ahí, por sus ánimos y porque los que están lejos consiguen que las distancias se sientan más cortas.

Por último, pero ocupando los primeros puestos de mi corazón, a Jorge, por el tiempo que no nos he dedicado. Por ser y ofrecerme sitios para mi recreo. A Cloe, por los pensamientos y tiempo que le he quitado. Porque sus miradas, besos, sonrisas y abrazos, colocan cada cosa en su justo lugar en el universo. A ti que estás por llegar, por los pensamientos que no te he dedicado.





## ÍNDICE



## Índice

Índice	11
Justificación del estudio	17
Introducción	21
Sepsis	21
Sepsis: definiciones, fisiopatología y severidad	22
Historia de las definiciones	22
Fisiopatología	24
Sepsis grave de origen abdominal	26
Recuerdo anatómico. Peritoneo	27
Concepto de peritonitis	28
Tipos de peritonitis	28
Microbiología de la sepsis grave de origen abdominal	30
Diagnóstico de sepsis	32
Marcadores de evolución	33
Proteína C reactiva	34
Procalcitonina	35
Escalas de gravedad	40
ASA	41
APACHE II	42
Escala SOFA	44
Tratamiento de la sepsis de origen abdominal	46
Tratamiento quirúrgico	47
Tratamiento médico	48
Objetivos	53
Material y método	57
Tipo de estudio	57
Muestra	57
Periodo de estudio	58
Criterios de inclusión	58
Criterios de exclusión	58
Protocolo de tratamiento y monitorización habituales en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal en la Unidad de Reanimación	59
Protocolo antibiótico	60

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO Y MOMENTOS EN QUE SE RECOGIERON	60
Momentos de recogida de variables	60
VARIABLES PRINCIPALES DE ESTUDIO	60
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	61
Otras variables recogidas al ingreso	61
VARIABLES RECOGIDAS AL ALTA	62
VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS SECUNDARIAS	62
Escalas de gravedad	62
Grupos de pacientes establecidos	63
Método de medición de la Proteína C reactiva	63
Método de medición de la Procalcitonina	64
Procesamiento de las muestras microbiológicas	64
Estadística	64
<b>Resultados</b>	<b>69</b>
1. Análisis descriptivo y estimativo de la serie Global	69
1.1. Características demográficas (o generales) de la serie global	69
1.2. Foco de la infección intraabdominal y hallazgos intraoperatorios	71
1.3. Estancia media y escalas de gravedad de los pacientes al ingreso	73
1.4. Fallo de órganos al ingreso	74
1.5. Mortalidad	75
1.6. Antibioterapia previa y antibioterapia empírica	76
1.7. Aislamientos microbiológicos y sensibilidades	78
1.7.1. Aislamientos microbiológicos en la serie Global por especie y localización anatómica	78
1.7.2. Aislamientos microbiológicos en el grupo Comunitario por especie y localización anatómica	80
1.7.3. Aislamientos microbiológicos en el grupo Nosocomial por especie y localización anatómica	83
1.8. Resistencias a antimicrobianos en los grupos Comunitario y Nosocomial	85
2. Análisis de las diferencias entre los grupos Éxitus y Supervivientes. Factores que influyen en la mortalidad de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal	89
2.1. Factores demográficos	89
2.2. Localización anatómica del foco infeccioso intraabdominal y hallazgos intraoperatorios	91

2.3.	Estancia media y escalas de gravedad de los pacientes al ingreso	93
2.4.	Antibioterapia previa y antibioterapia empírica	97
2.5.	Aislamientos microbiológicos y pronóstico	98
2.6.	Análisis de la disfunción de órganos durante la estancia en la Unidad. SOFA evolutivo	100
3.	Función renal en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal	104
4.	Proteína C reactiva en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal	107
5.	Características de la Procalcitonina en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal	109
5.1.	Análisis de los factores que pueden influir en los niveles de procalcitonina al ingreso	111
5.1.1.	Valores de procalcitonina según el origen de los pacientes	111
5.1.2.	Características demográficas de los pacientes	113
5.1.3.	Gravedad al ingreso	114
5.1.4.	Tiempo de evolución	114
5.1.5.	Cultivos y aislamientos	114
5.1.6.	Antibioterapia previa	115
5.1.7.	Tipo de infección primaria, lugar de pérdida de integridad del tubo digestivo	115
5.1.8.	Disfunción/fallo de órganos al ingreso	116
5.1.9.	Escalas de evolución de gravedad	117
5.2.	Cinética de la Procalcitonina	118
5.3.	Procalcitonina y pronóstico	119
Discusión		123
1.	Mortalidad	123
2.	Características demográficas de la serie y su influencia en la mortalidad	123
3.	Influencia en la evolución de la sepsis del foco de infección intraabdominal y de los hallazgos intraoperatorios	127
4.	Estancia media y su influencia en la mortalidad	130
5.	Escalas de gravedad de los pacientes al ingreso y su influencia en la mortalidad	130
6.	Antibioterapia previa y antibioterapia empírica y su influencia en la mortalidad	132
7.	Aislamientos microbiológicos y sensibilidades y su influencia en la mortalidad	133
8.	Influencia de la disfunción/fallo de órganos al ingreso y durante la estancia en la Unidad. SOFA evolutivo	135

9. Función renal en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal	138
10. Aislamientos microbiológicos según el origen de los pacientes: Comunitario o Nosocomial	139
11. Proteína C reactiva en la sepsis grave de origen abdominal	144
12. Características de la Procalcitonina en la sepsis grave de origen abdominal	145
12.1. Procedencia de los pacientes	146
12.2. Edad y sexo	146
12.3. Antecedentes personales	147
12.4. Gravedad al ingreso: APACHE II	148
12.5. Tiempo de evolución	148
12.6. Positividad de los cultivos	149
12.7. Tipo de microorganismo causal	149
12.8. Exposición previa a antimicrobianos	150
12.9. Infección primaria y lugar de pérdida de integridad en el tubo digestivo	150
12.10. Disfunción y fallo renal agudos	151
12.11. Número de órganos disfuncionantes al ingreso	151
12.12. Puntuación SOFA	152
12.13. Evolución del marcador a lo largo del tiempo de observación	152
12.14. Valor pronóstico de la procalcitonina en el 7º día de observación	154
Conclusiones	157
Índice de Tablas, Figuras y Gráficas. Anexo I	161
Bibliografía	167

## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**





## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La sepsis grave de origen abdominal es una de las patologías más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicas. En los últimos años se ha producido un importante avance en los cuidados de estos pacientes, fundamentalmente en los tratamientos de soporte vital avanzado. Sin embargo, su morbilidad y mortalidad siguen siendo elevadas.

El tratamiento antibiótico y la cirugía erradicadora del foco infeccioso son las únicas medidas terapéuticas que tratan el origen del cuadro. Por ello, se considera que un adecuado protocolo antibiótico, adaptado a la flora bacteriana local, es uno de los principales objetivos del manejo de estos pacientes.

Dada la elevada mortalidad de la sepsis grave, muchos esfuerzos se han dirigido a identificar marcadores y escalas de gravedad que puedan predecir el curso clínico de este cuadro. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la utilidad de los que se han propuesto hasta el momento, sin que podamos decir que haya un “gold standard” que deba ser usado de forma generalizada. Además, la sepsis de origen abdominal tiene la particularidad de que se da en un paciente que ha sido intervenido quirúrgicamente, lo que supone un estímulo inmunitario que puede interferir en la producción de citoquinas y, de esta forma, alterar la síntesis de los marcadores utilizados habitualmente para valorar el pronóstico y la evolución de estos pacientes.

Si bien sobre la sepsis grave se han publicado multitud de trabajos, sobre la de origen abdominal el número es sensiblemente menor. Hasta el momento de iniciar este trabajo, en nuestro medio no se ha hecho ningún estudio sistemático de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal. A pesar de que sabemos que es una patología frecuente en nuestra Unidad de Reanimación, no conocemos la incidencia real del cuadro, ni las características de los pacientes, la flora bacteriana, los factores que puedan afectar a la mortalidad o su pronóstico.

Por lo anteriormente expuesto, consideramos sobradamente justificado nuestro estudio, ya que trata de dar respuesta a algunas de estas cuestiones.



# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las enfermedades más frecuentes en el ámbito de los cuidados intensivos. Su incidencia ha aumentado en la última década [1]. Es una causa destacada de mortalidad entre los pacientes críticos pese al uso de antibioterapia y terapias de resucitación cada vez más avanzadas [2]. Retrasos en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad aumenta la mortalidad de este grupo de pacientes [3,4]. Pese a los recientes avances en la comprensión de sus mecanismos patogénicos y en el tratamiento, su mortalidad oscila entre el 35 y el 70%, dependiendo de la severidad del cuadro [5-7].

A pesar de los recursos ingentes invertidos en su manejo, se trata de una entidad que mantiene una elevada morbimortalidad. Esto ha motivado la implantación de protocolos cooperativos internacionales para optimizar los resultados en su manejo. En este sentido, merece una mención especial la campaña “Surviving Sepsis Campaign” del año 1997 que se gestó con el objetivo de intentar reducir en un 25% su mortalidad. Como fruto de esta campaña, se establecieron unos criterios básicos de estandarización en el manejo de los pacientes sépticos, reflejados en las guías de tratamiento publicadas en el año 2004 y revisadas posteriormente cada cuatro años [8-11].

La sepsis de origen abdominal es una de las complicaciones más importantes en los pacientes quirúrgicos. Es un motivo frecuente de ingreso en las Unidades de Críticos y una de las principales causas de muerte en este medio. Se trata de la respuesta sistémica a un evento infeccioso, inicialmente localizado en la cavidad abdominal, que desencadena una respuesta inflamatoria peritoneal inespecífica ante la agresión microbiana [12]. Si bien comparte muchas características con el resto de procesos sépticos, tiene alguna particularidad, como el hecho de que el foco infeccioso puede ser completamente extirpado por el cirujano; por lo que la cirugía es uno de los pilares de su tratamiento.

En las últimas décadas la supervivencia de estos pacientes ha experimentado un aumento notable, siendo el principal motor de esta mejoría el desarrollo de medidas de soporte avanzado y de pautas de actuación clínica consensuadas. No obstante, y a

pesar de los logros conseguidos, la mortalidad asociada a la sepsis grave de origen abdominal continúa siendo elevada, alcanzando el 40% [12] en algunas series y pudiendo exceder el 70% [13] en otras. Cuando nos referimos exclusivamente a las postoperatorias la mortalidad oscila según distintos autores, entre el 40-50% [14] o entre el 22-55% [15], pudiéndose esperar un aumento de estas cifras debido al envejecimiento de la población.

Aunque se ha avanzado en el conocimiento de los fenómenos que condicionan la evolución de los pacientes afectos por dicho cuadro, mucho queda aún por esclarecer acerca de su fisiopatología y tratamiento óptimo. Además, la mayor parte de la bibliografía publicada sobre sepsis grave, ha tenido como objeto de estudio la sepsis de origen médico, extrapolándose las definiciones, medidas y escalas evolutivas inferidas de ella, a las de causa postquirúrgica.

### **Sepsis: definiciones, fisiopatología y severidad**

La definición de sepsis es controvertida. Sus manifestaciones clínicas pueden variar desde una simple fiebre hasta el fallo multiorgánico y esto ha determinado una dificultad en la determinación, de manera consensuada, de una definición que permita hacer un diagnóstico certero a la cabecera del paciente y que posibilite establecer un tratamiento adecuado lo más precoz posible, que impida la evolución a estados avanzados de disfunción multiorgánica de peor pronóstico.

### **Historia de las definiciones**

El mayor problema en la adquisición de datos epidemiológicos y estadísticos en la sepsis ha sido la falta de definición de criterios claros de inclusión en los estudios. Durante años han sido muchas las definiciones que se han usado, generando una gran confusión.

Clásicamente se definía la sepsis como la respuesta de un huésped, el paciente, a una infección. Aquí encontramos la primera dificultad, pues muchos pacientes con sepsis

no presentan una infección documentada en los estadios precoces. En esta etapa inicial los pacientes presentan los síntomas del denominado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

Existen muchos procesos patológicos no infecciosos susceptibles de desencadenar reacciones sistémicas similares a las que aparecen en el síndrome séptico, dentro de los cuales se incluyen la agresión quirúrgica y el estado postoperatorio que ésta lleva consigo.

De manera generalizada se utiliza la definición de sepsis del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference [16,17], que la define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, desencadenado por una infección documentada, clínica y/o microbiológicamente. Este concepto fue acuñado por primera vez en 1991 durante una conferencia de consenso y ha sido ampliamente aceptado por su sencillez.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) es un cuadro inespecífico que se define por la presencia de dos o más signos, de un total de cuatro:

1. Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ó  $<36^{\circ}\text{C}$ .
2. Taquicardia ( $>90$  lpm).
3. Taquipnea ( $>20$  rpm ó  $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ) o necesidad de ventilación mecánica.
4. Recuento leucocitario  $>12000/\text{mCL}$  ó  $<4000/\text{mCL}$  ó  $>10\%$  de cayados.

La respuesta generalizada del organismo, que es el SRIS, puede desencadenarse tras una agresión de distinta índole: pancreatitis aguda, traumatismos, grandes quemados, infección, etc [18].

Cuando este síndrome tiene como causa una infección hablamos de sepsis.

Reflejo de la baja especificidad del cuadro y de la necesidad de acotar la exactitud tanto del concepto de sepsis como sus definiciones, es que éstos han sido y son revisados desde entonces. En 2002 se introduce el sistema PIRO, acrónimo para definir los principales eventos asociados: *Predisposition* o premorbilidad (P), *Injury* o agresión



(I), *Response* o respuesta del organismo (R) y *Organ failure*, o fallo de órganos (O)[19-22], aunque está por validar [23].

Además de las mencionadas, ha habido muchas otras propuestas para intentar esclarecer el concepto de sepsis sin que ninguna haya conseguido una aceptación generalizada.

### **Fisiopatología**

La respuesta del organismo a la sepsis es una cadena extremadamente compleja de eventos que incluyen procesos inflamatorios y antiinflamatorios, reacciones humorales y celulares y anormalidades circulatorias. En la fisiopatología de la sepsis se definen tres fases: local, humoral y sistémica.

En la fase local, cuando un organismo es invadido por una bacteria, un conjunto de antígenos microbianos y estímulos proinflamatorios lleva al reclutamiento de leucocitos en el lugar de la infección, produciendo una respuesta inflamatoria local. Los mediadores liberados tienen efectos directos pro y anti-inflamatorios, así como efectos indirectos modulando la liberación de sustancias secundarias y a distancia.

En la fase humoral precursores, formas maduras y productos de degradación de los mediadores con o sin actividad biológica penetran desde el lugar de acción al torrente circulatorio. En este punto, es donde teóricamente dichos mediadores se pueden medir y como marcadores sucedáneos, reflejar la respuesta inflamatoria a la infección [24].

La función inmune normal, que en un primer momento tiene como objetivo eliminar al patógeno invasor, depende de una respuesta de mediadores apropiada que en ocasiones previene la progresión de infección a sepsis. Sin embargo, el exceso (overshoot) en la respuesta inmune con sobreproducción de mediadores inflamatorios, contribuye a la liberación de citocinas más allá del lugar de infección. Éste es el mecanismo fundamental en la patogénesis de la cascada de la sepsis.

La fase sistémica del proceso comienza cuando los mecanismos de control de contra-regulación son sobrepasados y no pueden contener esta respuesta sistémica exagerada. Los resultados son la lesión difusa de tejidos sanos y la disfunción remota de órganos importantes [25] mediante la afectación de su microcirculación [7]. Esto conlleva profundas alteraciones metabólicas en el seno de los distintos órganos, que en última instancia modifican la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno y nutrientes de las células, provocando el fallo de los mismos.

Hablamos de sepsis severa, cuando ésta se acompaña de disfunción remota de órganos. Los primeros órganos en afectarse son aquellos con mayor lecho capilar (pulmón, riñón, hígado,...). Conforme van claudicando los distintos órganos, aparatos o sistemas por la lesión tisular, se definen el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO) y el Síndrome de Fallo Multiorgánico (SFMO), cuando se afectan y/o fallan tres ó más órganos, aparatos o sistemas: hematológico, respiratorio, hemodinámico, renal, neurológico o hepático. Este síndrome fue descrito por primera vez en las infecciones intraabdominales [26].

Hablamos de shock cuando el paciente presenta hipotensión arterial que no responde a fluidoterapia o que precisa del uso de drogas vasoactivas, para mantener una presión arterial media dentro de los límites de la normalidad. Se denomina shock séptico cuando el agente etiológico del cuadro es un microorganismo [26-33]. Este cuadro se caracteriza por una producción excesiva de mediadores y esto provoca daño en el sistema microcirculatorio en varios órganos [34]. Esta definición es algo subjetiva y además, se puede subestimar la presencia de shock, al basarse en criterios tensionales, ya que es posible que exista un déficit de aporte tisular de oxígeno aun con valores de tensión arterial dentro de la normalidad.

Sepsis, sepsis grave y shock séptico constituyen diferentes gradaciones de un proceso continuo de la enfermedad que se manifiesta en la combinación de cambios en los signos vitales, parámetros de laboratorio, hipoperfusión y disfunción multiorgánica.

El hecho objetivo de que tras una misma agresión, los distintos pacientes manifiesten una gravedad clínica variable, nos induce a pensar que los elementos fisiopatológicos están incompletamente esclarecidos. Para poder entender esta variabilidad, el concepto PIRO incorporó nuevos elementos previamente no considerados, como las distintas características interindividuales (Predisposition) y la entidad de la respuesta (Response) desencadenada por la agresión (Injury), en este caso, una infección. Todo esto redundaría en la diferente capacidad de respuesta del sistema inmune de cada sujeto condicionada por las características genéticas individuales.

Suponiendo que frente a una mayor gravedad de la sepsis se produzca una mayor activación global de la respuesta inmune se ha pretendido cuantificar dicha correlación con distintos marcadores de inflamación, intentando dilucidar cuál de ellos sería el más indicado como marcador pronóstico en la sepsis grave.

### **Sepsis grave de origen abdominal**

En el caso de la sepsis de origen abdominal, la puerta de entrada del microorganismo es la cavidad abdominal o el peritoneo.

La peritonitis (inflamación-infección del peritoneo) es la causa más frecuente de sepsis de origen abdominal. Existen numerosas causas de peritonitis, cuya clasificación se expone posteriormente.

Pese a los recientes progresos en la comprensión de las condiciones inmunológicas de la sepsis abdominal, todavía encontramos una alta incidencia postoperatoria (del 9% al 12%) y de mortalidad (42% al 80%) de las complicaciones sépticas tras cirugía abdominal mayor [35]. Este cuadro es la causa más frecuente de admisión de pacientes quirúrgicos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y es responsable de hasta el 65% de las muertes en las UCI quirúrgicas [36-38].

**Recuerdo anatómico. Peritoneo [39,40]**

La cavidad abdominal está tapizada por una membrana serosa, el peritoneo, que envuelve a la mayoría de los órganos intraabdominales. Se diferencian en él dos hojas o capas: la visceral, en íntimo contacto con la superficie de los órganos y la parietal, aplicada sobre las paredes de la cavidad abdominal. Estas dos hojas están unidas entre sí en diversos puntos, mediante unos repliegues (mesos, epiplones y ligamentos) que contienen los pedículos vasculonerviosos de los órganos envueltos por la serosa.

Su función primeramente es facilitar el deslizamiento de los órganos contenidos en la cavidad abdominal sobre la pared o sobre los órganos próximos y sostenerlos en su posición. También se reconocen en ella otras funciones como al almacenamiento de grasa o el procurar un mecanismo de defensa frente a infecciones [31].

La cavidad peritoneal, es el espacio virtual que se establece entre la capa visceral y la parietal. En individuos sanos existe una discreta cantidad fisiológica de líquido peritoneal circulante entre ellas inferior a 100 mL, que contiene macrófagos y linfocitos. Este fluido circula por toda la cavidad peritoneal, movido por las presiones negativas ejercidas por las contracciones diafragmáticas [26,41].

**Figura 1. Peritoneo (Netter. Anatomía Clínica)**



## **Concepto de peritonitis**

Los estímulos inflamatorios en la cavidad peritoneal provocan una respuesta inflamatoria vigorosa, con aumento de la permeabilidad vascular, que provoca la extravasación de un fluido rico en proteínas, que contiene citokinas y el influjo de células inflamatorias, monocitos y neutrófilos. Esta activación de una respuesta inflamatoria induce la expresión de factores tisulares en los macrófagos peritoneales, activando la cascada de la coagulación resultando en la generación acelerada de fibrina [26].

El término peritonitis alude a esta inflamación-infección del recubrimiento del peritoneo, causada tanto por la perforación de un órgano, como por la propagación de una infección a través de la pared de uno de los órganos abdominales.

El peritoneo está ricamente dotado de fibras nerviosas somáticas, por lo que el inicio de la peritonitis constituye un cuadro que ofrece un florido cortejo sintomatológico y clínico, localizado en el lugar anatómico de máxima inflamación y agravado por los estímulos resultantes del movimiento del peritoneo. Puede limitarse a la cavidad abdominal, o con mayor frecuencia, ser el origen de un cuadro de sepsis, que denominamos “sepsis de origen abdominal”[41].

## **Tipos de peritonitis**

Podemos encontrar distintas clasificaciones, según consideremos el origen del paciente, la clasificación de Hambourg o la localización de la discontinuidad de la mucosa.

En cuanto al origen del paciente, hablamos de peritonitis comunitarias y nosocomiales. La diferencia estriba en la procedencia del paciente, esto es, si en el momento de comenzar la infección se encontraba en la comunidad o ingresado (o recientemente dado de alta) en un centro sanitario. En este último caso se debe considerar que

pueden estar presentes agentes infecciosos de particular perfil de resistencia antimicrobiana.

La clasificación de Hambourg [42] divide las peritonitis en primarias, secundarias y terciarias. Las primarias se denominan también peritonitis espontáneas bacterianas (PEB) y suelen aparecer en pacientes con cirrosis hepática con ascitis. El mecanismo de infección no se ha establecido de manera concluyente, pero podría ser la traslocación bacteriana o la diseminación hematógena de los microorganismos. En este grupo también se incluirían aquellas que aparecen en el transcurso de diálisis peritoneales y la tuberculosa.

Las secundarias son las que aparecen a consecuencia de la pérdida de integridad de la mucosa del tracto intestinal, por perforación intraperitoneal, rotura espontánea, necrosis de pared intestinal, peritonitis por traslocación bacteriana, postoperatoria o peritonitis postraumáticas, sea por traumatismo cerrado o penetrante. Las postoperatorias representan el 20-30% de las peritonitis [43] y pueden ser debidas a dehiscencia de anastomosis, sutura o muñón y otras dehiscencias iatrógenicas. La peritonitis secundaria es una entidad esencialmente quirúrgica que requiere reparación inmediata de la anormalidad abdominal subyacente. Tras la intervención inicial, la persistencia del cuadro o las sepsis abdominales de nueva aparición, continúan siendo un problema en el curso postoperatorio de las peritonitis secundarias [44].

El concepto de peritonitis terciaria es polémico. Se define como tal a la persistencia de la sepsis en un paciente previamente intervenido y en el que no existe evidencia de nuevos focos infecciosos. Algunos la consideran más una no mejoría que un empeoramiento de los pacientes tratados por sepsis de origen abdominal. En estos casos se puede hablar de peritonitis sin microorganismos, fúngicas o con microorganismos de bajo poder patógeno.

Si consideramos la localización de la discontinuidad de la mucosa, entonces hablamos de peritonitis intestinales altas (gastroduodenales, de intestino delgado) o bajas (colónicas) y las biliares.

Cada tipo de peritonitis implica diferencias microbiológicas y geográficas, que a su vez pueden conllevar distintas tasas de supervivencia [43,45].

### **Microbiología de la sepsis grave de origen abdominal**

En los individuos sanos la flora saprófita intestinal se compone de una gran variedad de especies bacterianas y fúngicas alojadas en densidad variable a lo largo del tubo digestivo, en relación sinérgica entre ellas y con el propio organismo. Mientras no cambien las características físico-químicas del medio en que se encuentran se trata de microorganismos del todo inocuos.

La microbiología varía según la porción de tubo digestivo. El estómago y el duodeno proximal suelen ser estériles, debido al pH ácido que las caracteriza, pero en pacientes que estén en tratamiento con antiácidos o con antibióticos de amplio espectro puede haber colonización bacteriana anómala. Los primeros gérmenes que aparecen según avanzamos en el tubo digestivo son gram positivos, lactobacilos y ocasionalmente hongos (*Candida*). Las concentraciones son inferiores a  $10^3$ - $10^5$  bacterias/mL [46]. En el intestino delgado, empiezan a predominar los gram negativos y según nos acercamos al colon predominan los anaerobios [26,30-32]. En estas localizaciones las concentraciones alcanzan los  $10^{11}$ - $10^{13}$  bacterias/mL [46], por lo que la flora de esta zona puede fácilmente establecer peritonitis bacterianas floridas [47]. El íleon generalmente contiene igual proporción de aerobios que de anaerobios. Las bacterias aerobias aisladas son principalmente *Escherichia coli*, enterococos, *Streptococcus viridians*, otras enterobacterias, *Proteus spp* y ocasionalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp* y *Acinetobacter sp* (estos tres últimos a menudo asociados a infecciones nosocomiales). Los anaerobios que predominan son *Bacterioides sp* y *Bifidobacterium sp* [47].

Cuando se rompe la continuidad de la pared intestinal, hasta 600 especies diferentes de microorganismos salen al peritoneo. La mayor parte muere porque no son capaces

de sobrevivir fuera de su medio ambiente normal, pero una parte son potencialmente patógenas y pueden proliferar. La bacteria patógena más frecuentemente aislada es la *Escherichia coli*, seguida de otros gram negativos como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, etc.

Las especies anaerobias aparecen en algunas series hasta en el 80% de las peritonitis y son las más frecuentes cuando la perforación ocurre en el intestino grueso. Fundamentalmente son especies de *Bacteroides* y *Clostridium*. Se caracterizan por un bajo poder patógeno, siendo pues poco agresivas, soliendo precisar la presencia adicional de otras bacterias no anaerobias para formar abscesos, que es la presentación clínica más frecuente de la infección por anaerobios [30,48,49].

La aparición en los cultivos de otras especies está sujeta a controversia. Las dos especies de *Enterococcus*, *faecium* y *faecalis*, por ejemplo, se consideraban hace no mucho tiempo contaminantes y no patógenos, pero han ido ganando relevancia con el tiempo, hasta tal punto que actualmente se considera que deben ser tratados. Su importancia radica en el hecho de que pueden ser coadyuvantes en la infección por otras bacterias y además en su facilidad para transmitir a otras especies la capacidad de resistencia a muchos antimicrobianos [50].

La bibliografía existente sugiere que los hongos son más abundantes en las zonas superiores del tubo digestivo que en las inferiores [51-53]. El aislamiento de especies de *Candida* también es motivo de controversia. Algunos autores consideran que su aparición en la peritonitis postquirúrgica es un factor independiente de mal pronóstico [54-56].

Por último, el aislamiento de estafilococos metilicín-resistentes es posible sobre todo en pacientes hospitalizados y supone una preocupación importante de cara al tratamiento [57].



## **Diagnóstico de sepsis**

La sepsis es inicialmente un diagnóstico clínico que se correlaciona con datos clínicos objetivos [58], pero dicho diagnóstico y la evaluación de su severidad, se complican por la naturaleza no específica y altamente variable de los signos y síntomas de sepsis [2].

Pese a la frecuencia e importancia económica y humana de la sepsis, no existe un gold-standard clínico, ni de laboratorio para el diagnóstico de la sepsis [2,3,24,59]. Esto es debido, entre otras causas a que la sepsis no es una entidad definida, sino la consecuencia de diferentes tipos de infección [60].

Para el diagnóstico, los signos hematológicos y clínicos de sepsis, como la fiebre, la leucocitosis, etc, tienen una sensibilidad relativamente alta, pero una baja especificidad. Otros signos, como la hipotensión arterial o la hiperlactacidemia, que aparecen relativamente tarde, son también inespecíficos para sepsis [61].

La evidencia bacteriológica de infección, que previamente se consideraba crucial en el diagnóstico de sepsis, no representa pre-requisito en la nueva definición de sepsis. Esto es porque el organismo causal de la fiebre no se detecta hasta en un 60-80% de las bacteriemias primarias y secundarias [24,62], la espera de sus posibles resultados conlleva retrasos en el diagnóstico [60] y los resultados negativos no excluyen la presencia de infección en la sepsis [6].

El diagnóstico precoz del cuadro y la estratificación de su gravedad son fundamentales puesto que aumentan la posibilidad del inicio temprano de un tratamiento oportuno y específico, que permitiría la reducción de la mortalidad del mismo [63]. Por esto, la búsqueda de marcadores más precisos es una prioridad [4].

### **Marcadores de evolución**

Los biomarcadores son proteínas o reactantes de fase aguda e infección, elementos de la cascada de la coagulación o glicoproteínas de superficie expresadas por los polimorfonucleares. Son por lo tanto inespecíficos [64]. Pueden ser útiles para el diagnóstico, monitorización e identificación de pacientes de alto riesgo y para la estratificación, en el caso de los pacientes quirúrgicos, de las intervenciones.

Un biomarcador es útil clínicamente si aporta información adicional a la ya disponible, tanto por la clínica (historia clínica y exploración) como por los datos de laboratorio (proteína C reactiva y recuento leucocitario). Para ello, necesita ser capaz de diferenciar de modo preciso, si el SIRS es de causa infecciosa bacteriana, no infecciosa o vírica. Su utilidad aumenta si puede indicar severidad de infección y puede actuar como guía de tratamiento eficaz. Para que sea útil, un marcador de evolución debe aumentar sobre los niveles normales de forma rápida en el curso del proceso infeccioso [4]. Como posibles marcadores deberían ser elegidos aquellos que no se vean influidos por otras circunstancias y que persistan durante la infección, como es el caso de la procalcitonina [23].

Hasta febrero de 2009[2], más de 170 biomarcadores han sido evaluados como posibles indicadores diagnósticos de sepsis. Llama la atención la multitud de los mismos que se han propuesto en el campo de la sepsis, en comparación con otros procesos patológicos (p.e. en el infarto agudo de miocardio). Este hecho subraya la compleja fisiopatología de la sepsis y su naturaleza sistémica y no circunscrita a un solo órgano, lo que implica más de un marcador y que quizá esta entidad sea demasiado compleja como para reducirla a un punto de corte de un único marcador [60].

Los más empleados en el ámbito clínico habitual son la proteína C-reativa (PCR) y la procalcitonina (PCT).

### ***Proteína C reactiva (PCR)***

La PCR es una proteína que se encuentra en bajas concentraciones en el plasma de individuos sanos. Se sintetiza en el hígado y los adipocitos. Es un miembro de la familia de proteínas pentraxinas.

Sus niveles aumentan en presencia de inflamación aguda o infección y en menor medida en procesos traumáticos y postquirúrgicos. Se eleva a las 6 horas de iniciada la agresión y su pico máximo es a las 48 horas [64]. Su vida media es constante y su nivel está determinado por la ratio de producción y por lo tanto, por la severidad de la causa que la precipita.

Su rol fisiológico es la unión a la fosfocolina. La fosfocolina se expresa en la superficie de células muertas o muriendo y en ciertos tipos de bacterias. Cuando la PCR se une a ésta, activa el sistema del complemento, componente humoral inespecífico del sistema inmune ya presente en niveles inferiores de la escala filogenética.

Se emplea para evaluar la presencia de enfermedades infecciosas de origen bacteriano o de enfermedades inflamatorias. No se eleva de forma habitual en enfermedades víricas.

Un nivel bajo de PCR, no excluye la presencia de un proceso inflamatorio concomitante. Así, por ejemplo, pueden observarse niveles bajos de PCR en pacientes con artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico o en cualquier otro proceso susceptible de elevar la PCR debido al uso simultáneo de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos. Su producción puede verse interferida en el fallo hepático.

Es una prueba inespecífica que revela la presencia de inflamación en el organismo, aunque no es característica de ningún sistema u órgano en particular. Tampoco indica un origen determinado (oncológico, enfermedad del tejido conectivo, infarto agudo de miocardio, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, etc), aunque parece que en muchos casos su producción es mayor cuando obedece a una causa infecciosa no vírica, principalmente bacteriana o fúngica. Otro inconveniente que plantea es su lenta cinética de aparición [65].

Para algunos autores su medida y seguimiento parecen útiles en la monitorización de la evolución de la enfermedad o la efectividad de los tratamientos en pacientes críticos [66].

### ***Procalcitonina (PCT)***

Descubierta a principios de los años 60 [67], 30 años después Assicot *et al* [68] encuentran por primera vez concentraciones significativamente aumentadas de esta prohormona en infecciones bacterianas y fúngicas. A día de hoy su fisiopatología sigue sin estar completamente esclarecida [37].

La procalcitonina es un precursor de la hormona calcitonina, sintetizada en las células C de la glándula tiroides. Es una prohormona de 116 aminoácidos (aunque otros autores señalan que son 114 [62]) que contiene entre las posiciones 60 y 91 la secuencia de la calcitonina.

De entre los marcadores de sepsis de uso clínico habitual, la procalcitonina ha sido de los más estudiados en las últimas dos décadas. Se ha diferenciado del resto, como el más prometedor [4,24,59,69] de los marcadores tanto en el seguimiento de los pacientes sépticos en las Unidades de Críticos como en otros ámbitos tales como los departamentos de Urgencias o Atención Primaria [70]. Algunos países lo han incluido en su rutina clínica habitual y en sus recomendaciones guía [71].

Se caracteriza por ser de acceso casi universal (otros marcadores como el TNF, IL-1 e IL-6, aún no están disponibles para el diagnóstico de rutina), ser sencilla su obtención, ser rápida su detección (unas dos horas) y ser económicamente asequible. Ha mostrado ser claramente superior a la proteína C reactiva [44].

El sitio exacto de producción de la PCT durante la sepsis no es conocido. Se especula que el hígado y los leucocitos mononucleares son los principales orígenes, aunque en algunos trabajos se afirma que los leucocitos no son fuente de procalcitonina [3,37]. Se sabe que no se forma en las células C del tiroides y algunos autores sugieren que parece producirse, en parte, en las células neuroendocrinas de hígado [72] y pulmón.

## Introducción

Otros sugieren que las citoquinas dañan las uniones estrechas que unen las porciones interna y externa de la membrana celular de las células y esta pérdida de polaridad de la célula epitelial convierte a toda su membrana celular en una de características basolaterales. El resultado es que el aparato de Golgi recibe el mensaje de producir predominantemente PCT no procesada o incompletamente procesada [37,73].

En individuos sanos, los niveles séricos de PCT son ínfimos ( $<0,1\text{ng/mL}$ ). Se eleva a las 3-6 horas del estímulo, con un pico a las 6-8 horas. Su vida media en circulación sistémica es de 24 a 30 horas. Su eliminación sistémica todavía no está aclarada. Aunque en disfunción renal se alarga el tiempo de eliminación en algunos pacientes, no parece ser uno de sus principales mecanismos de aclaramiento [74]. La evidencia clínica sugiere que la eliminación de PCT es probablemente debida a la disminución en su producción tras la eliminación del foco séptico [37].

Intentando aclarar su función biológica se han realizado varios trabajos. En estudios en peritonitis y shock séptico en hámsters su administración duplicaba la mortalidad, mientras que su neutralización con anticuerpos policlonales mejoraba la supervivencia. En cerdos, esta neutralización, realizada hasta 48 horas tras la inducción de la sepsis no cambiaba los efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Teóricamente la PCT actuaría de modo similar al TNF-alfa, que a bajas concentraciones presenta efectos favorables, pero que en grandes cantidades tiene un efecto perjudicial. Una hipótesis actual sugiere que la PCT posiblemente altere las funciones inmunológicas, lo que secundariamente, aumentaría la susceptibilidad a las infecciones [37]. La procalcitonina es un mediador secundario que requiere de un óptimo ambiente ("background") inflamatorio para ejercer su toxicidad en la sepsis. Según este modelo sólo puede aumentar, amplificar y sostener la respuesta inflamatoria, pero no iniciarla [7].

Las bacterias, así como los hongos, aunque éstos en menor medida, son potentes inductoras de la liberación de PCT, pero ésta no proporciona información sobre el foco donde se originó la misma. Sin embargo, en infecciones localizadas o en aquéllas sin

manifestaciones sistémicas, el aumento que se produce es muy ligero, por lo que no se la puede considerar un marcador de infección.

Su uso se ha demostrado adecuado para el seguimiento y manejo de pacientes afectos de patología infecciosa médica, especialmente neumonías [75-78]. La utilización de la PCT ha permitido no sólo el diagnóstico de la misma, distinguiéndola de respuestas inflamatorias no infecciosas, sino también, la valoración del pronóstico, así como un mejor manejo terapéutico, permitiendo la creación de algoritmos [69,79] que persiguen reducir la administración de antimicrobianos [80,81]. Esto repercute en beneficios económicos y clínicos al evitar el sobretreatmento y el desarrollo de microorganismos multirresistentes. En algunos estudios, además, se ha empleado con éxito para valorar la correcta elección del tratamiento antibiótico empírico [25]. La medida de esta proteína puede usarse como marcador de sepsis grave y, generalmente, se correlaciona bien con el grado de sepsis [3,82]. Algunos autores concluyen que en patologías médicas es el marcador que mejor se correlaciona con la evolución [24,35].

Sin embargo, es preciso tener en cuenta que otras situaciones no infecciosas pueden elevar los niveles de PCT, por ejemplo la cirugía mayor [83], los grandes quemados, las pancreatitis agudas o el traumatismo grave [44].

Ya a finales de los 90 se plantearon estudios [83] en los que se señalaba el diferente comportamiento de los marcadores según el tipo de cirugía. En el caso del trauma quirúrgico, la PCT alcanza su máximo a las 18 horas del postoperatorio [84] y se mantiene elevada los 2-3 primeros días tras la cirugía, pero en ausencia de complicaciones vuelve a sus niveles normales [85]. En el caso de la cirugía mayor con resección intestinal, la liberación de procalcitonina parece ser superior a la del resto de cirugías, incluso en ausencia de complicaciones. Se habla de valores de hasta 10ng/mL[83]. Esta elevación mantenida (en ausencia de complicaciones) sugeriría, según algunos autores, que aparte del estímulo quirúrgico *per se*, otro tipo de estímulos deberían contribuir, como por ejemplo el proceso de cura de la herida quirúrgica (que libera citokinas) [83,86]. Otros posibles estímulos podrían ser la contaminación transitoria bacteriana inevitable de este tipo de cirugías y la

traslocación de endotoxinas bacterianas por la congestión del intestino o por isquemia durante la cirugía [86].

En este contexto de paciente quirúrgico, Reith *et al* [58,73] observan que también predice complicaciones. Kibe *et al* [4] señalan que hacen falta distintos puntos de corte para el marcador lo que complica la toma de decisiones y disminuye su utilidad a la hora de asesorar el pronóstico, pero, cabría plantearse si con estas especificaciones, no se ganaría en exactitud en el manejo de los pacientes. Clec'h *et al* [86] no pueden determinar un punto de corte que permita predecir el pronóstico el día del ingreso entre los pacientes quirúrgicos, pero sí lo determinan para los pacientes médicos. Castelli *et al* [87] tampoco encuentran esta relación entre PCT y pronóstico. Tampoco Karlsson *et al* [88] al ingreso ni a las 72 horas, ni Charles *et al* [89] al inicio de la bacteriemia, pero en los días tercero y cuarto de observación sí encuentran relación con el pronóstico [25].

La PCT presenta una desventaja bien conocida e inherente a los biomarcadores que es su gran variabilidad interindividual [69,88,90]. El único factor identificado responsable de tal variabilidad es la función renal [91] en pacientes sometidos a cirugía aórtica abdominal.

Hasta la fecha, tres son los metaanálisis [59,92,93] que han evaluado la capacidad diagnóstica de este marcador en el síndrome séptico. Los resultados han sido dispares. Simon *et al* [92] y Uzzan *et al* [59] concluyen que, sin ser el marcador ideal, la PCT es superior a otros marcadores como la PCR para el diagnóstico de sepsis, sepsis severa y shock séptico. Tang *et al* [94], en cambio, concluyen que la PCT no se puede considerar un marcador fiable para diferenciar el síndrome séptico de otras causas no infecciosas de SIRS.

Un motivo para estas conclusiones ambiguas de los diferentes estudios con respecto de la precisión diagnóstica de la procalcitonina y de la proteína-C reactiva, podría ser la falta de un "gold standard" diagnóstico de infección [38], sumado a que la definición de infección tiene limitación metodológica. Pese a esto, en todos los estudios la

definición de sepsis es similar, puesto que se emplea la propuesta en 1993 en la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [17].

Otra posible causa para los diferentes resultados de estos tres metaanálisis, podrían ser las diferentes poblaciones de pacientes que se incluyeron. Tanto Simon *et al* [92] como Tang *et al* [93], mezclan poblaciones de pacientes médicos y quirúrgicos y dentro de la población quirúrgica, aquella sometida a cirugía digestiva mayor es anecdótica. Simon *et al* [92] no excluyen población pediátrica ni inmunodeprimidos y mezclan distintas ubicaciones (departamentos médicos, Urgencias y Unidades de Cuidados Intensivos). Tang *et al* [93] incluyen también estudios con pacientes procedentes de UCI y Urgencias, pero excluyen grupos que consideran restrictivos, como son los estudios centrados únicamente en pacientes quirúrgicos y quemados. Finalmente Uzzan *et al* [59], aún centrándose en pacientes traumatizados y quirúrgicos e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, también incluyen en su análisis estudios con pacientes médicos. En el grupo de los quirúrgicos, la población es heterogénea, predominando aquéllos sometidos a cirugías cardíacas y vascular. Observamos, por lo tanto, que pacientes que fueron operados de cirugía digestiva mayor, población en la que se centra el presente estudio, fueron escasos en los trabajos citados.

En definitiva y hasta la fecha, la mayor parte de los estudios sobre biomarcadores se centra en los pacientes médicos, en los que el uso de la procalcitonina, como ya hemos comentado, está ampliamente aceptado para su manejo, sobre todo en las infecciones respiratorias [75,76,95,96]. En cambio, son muy escasos aquellos estudios que tienen como población diana los pacientes quirúrgicos. Cuando los estudios incluyen a estos pacientes, se mezclan con frecuencia poblaciones quirúrgicas diferentes – siendo las cirugías vascular y cardíaca las más frecuentemente estudiadas -. Cuando se investigan complicaciones postoperatorias, fundamentalmente se recogen las complicaciones respiratorias.



A su vez, los niveles del marcador obtenidos variarán según el origen del paciente [83], lo que ha llevado a la propuesta, de diversos autores, de establecer distintos niveles de corte según la naturaleza de la patología del paciente, según sea ésta médica o quirúrgica. Dentro de esta última, el aumento que se observa en cirugía abdominal es superior, incluso en pacientes que no presentan complicaciones [83].

### **Escalas de gravedad**

Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta el clínico a la hora de abordar el tratamiento de los pacientes sépticos es su adecuada estratificación, es decir, la identificación del riesgo que tienen de sufrir complicaciones o de morir a causa de la sepsis. Por lo menos desde un punto de vista teórico, deberíamos poder identificar a aquellos pacientes más graves para poder dedicar los recursos adecuados para conseguir una mejor supervivencia.

Las limitaciones existentes con los marcadores bioquímicos y el resto de pruebas de laboratorio ha llevado a desarrollar una serie de escalas que integran parámetros clínicos y analíticos y que tienen como objetivo tanto estratificar el riesgo de los pacientes para establecer aproximaciones pronósticas, como evaluar la eficacia del tratamiento. De esta forma es posible optimizar recursos, desarrollar correctamente estudios multicéntricos y comparar poblaciones similares, a la vez que pueden ser empleados como sistemas de control y gestión de calidad asistencial.

Revisaremos algunas de estas escalas: la escala ASA establecida por la Sociedad Americana de Anestesiología, la escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) y la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

**ASA**

En 1941 la Sociedad Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologist (ASA)) publicó una clasificación del estado físico de los pacientes de cara a los procedimientos quirúrgicos (grado ASA) y para la transmisión de información entre anestesiólogos. Desde 1963 se ha utilizado ampliamente. La clasificación es la siguiente [97]:

**ASA1:** Paciente normal sano.

**ASA2:** Paciente con enfermedad sistémica leve controlada.

**ASA3:** Paciente con enfermedad sistémica severa que limita la actividad del paciente, pero que no es incapacitante.

**ASA4:** Paciente con una enfermedad sistémica incapacitante que es un peligro constante para su vida.

**ASA5:** Paciente moribundo sin expectativas de sobrevivir 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico.

Originalmente fue diseñada como un modo de estandarizar la transmisión de información sobre el estado general de salud del paciente y permitir estratificar el pronóstico mediante un asesoramiento global de la gravedad de la enfermedad. El grado ASA se basa en la evaluación del especialista, tanto de los resultados del examen clínico, como de resultados de laboratorio, pero se puede realizar sin analíticas u otros resultados objetivos [98].

A pesar de ser una clasificación subjetiva, pobremente definida [99] y que en su definición, el grado ASA no era inicialmente un predictor de riesgo, en la práctica se usa frecuentemente para estimar el riesgo operatorio, explícita o implícitamente. Esto es debido a que es la única valoración de conjunto de la condición preoperatoria sistemáticamente recogida antes de la cirugía en un gran número de pacientes y se correlaciona bien tanto con la mortalidad quirúrgica como con las morbilidades quirúrgica y anestésica [99]. Diferentes estudios han demostrado la relación entre el

grado ASA y la mortalidad postoperatoria [98,100,101]. También se ha demostrado que el grado ASA y la edad están relacionados con la estancia hospitalaria, el índice de complicaciones postoperatorias y el número de visitas médicas después del alta [99], pero su influencia depende del tipo de procedimiento.

## **APACHE II**

Una de las escalas más empleadas, pese a ser el sistema más antiguo [102] y de uso habitual en nuestra Unidad, el APACHE II es el acrónimo de Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. No es específico para pacientes sépticos, pero tiene gran utilidad como identificador de pacientes con gravedad aumentada.

La primera versión fue descrita por Knaus et al en 1981[103] como un sistema de clasificación de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. Utiliza escalas fisiológicas que correlacionan la gravedad de la enfermedad al ingreso con la evaluación del estado de salud previo del paciente. Mediante cálculos matemáticos establece una probabilidad de muerte de los pacientes durante su estancia en estas unidades y la mortalidad intrahospitalaria de dicho ingreso.

La afectación fisiológica evalúa ocho aparatos o sistemas. De las 34 variables evaluadas originariamente en el APACHE, en la actualidad y mediante el APACHE II (1985), se ha eliminado la evaluación del sistema gastrointestinal. Se han reducido las variables a doce repartidas entre: cardiovasculares (frecuencia cardíaca, presión arterial media y pH arterial), respiratorias (frecuencia respiratoria espontánea y oxigenación ( si  $FiO_2 \geq 0,5$ :  $(A-a)O_2$ , si  $FiO_2 > 0,5$ :  $paO_2$ ), renal (creatinina sérica), hematológicas (hematocrito y recuento leucocitario), séptica (temperatura rectal), metabólicas (sodio sérico y potasio sérico) y neurológica (Glasgow Coma Score). Cada variable se puntúa de 0 a 4 puntos.(**Tabla 1**).

Además de estas variables, se valora el estado de salud del paciente previo al ingreso, la edad (que recibe distinta puntuación según rangos establecidos) y el carácter médico o postoperatorio urgente (0 a 5 puntos) o programado (0 a 2 puntos).

La suma de la puntuación de cada grupo de parámetros medidos, permite estratificar aproximadamente el riesgo de muerte del paciente durante su estancia en el hospital [104]. La información que maneja es independiente de criterios diagnósticos y terapéuticos [105].

Se ha demostrado su utilidad en enfermos con sepsis de origen intraabdominal[106], con un alto grado de correlación entre puntuación y mortalidad [107]. Algunos autores [105] sugieren que es la escala que mejor estratifica la peritonitis. Sin embargo, no es un índice específico para pacientes quirúrgicos pues no considera el significado pronóstico de factores relacionados con la intervención, como las características del líquido peritoneal y el origen de la peritonitis[105].

Otras limitaciones son que algunos parámetros son de obtención compleja, lo que dificulta su uso en áreas de urgencias. Hay estudios que concluyen que este índice proporciona mejor significado pronóstico cuando se aplica a pacientes sometidos a cirugía de urgencia respecto a los intervenidos de forma electiva [108] y que es más preciso prediciendo la evolución grupal que la individual[109]. Por otra parte, hay quien considera que el APACHE II infravalora la mortalidad en los enfermos no quirúrgicos y en los quirúrgicos de alto riesgo, mientras que sobrestima la posibilidad de fallecimiento en los pacientes de bajo riesgo [101,108].

Pese a que permite medir gravedad y pronóstico, para algunos autores su principal limitación radica precisamente en que la predicción de la evolución se calcula con los valores obtenidos en las primeras 24 horas de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, e ignora los muchos factores que pueden influir en el pronóstico de los pacientes durante el curso de una estancia en ella [110].

**Tabla 1. Escala APACHE II [104]**

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado							
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico							
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					

**Escala SOFA**

Como sistema específico de valoración de la gravedad en los pacientes sépticos, nos encontramos con la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Se crea en una conferencia de consenso del ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) en 1994 [110-112]. Inicialmente llamado Sepsis-related Organ Failure Assessment, finalmente se cambió el nombre a Sequential Organ Failure Assessment, puesto que es una escala que no queda restringida a la sepsis.

Una de sus ventajas es que es un sistema sencillo que utiliza parámetros asequibles en la práctica clínica habitual. Evalúa el grado de disfunción/fallo de órganos en pacientes sépticos, sin hacer distinción entre origen médico o postquirúrgico. Valora seis órganos o sistemas: aparato respiratorio (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), hemostasia (con el recuento plaquetario), función hepática (observando los niveles de bilirrubina), sistema cardiovascular (teniendo en cuenta la presencia de hipotensión o no y la necesidad de soporte vasoactivo), sistema nervioso central (mediante la GCS (Glasgow Coma Score)) y función renal (según los niveles de creatinina y la diuresis diaria). Cada uno de estos

órganos, aparatos y sistemas es puntuado entre 0 y 4 en función de la variación respecto a la normalidad (0 puntos). Se considera disfunción cuando los valores difieren escasamente de la normalidad (1-2 puntos) y fracaso orgánico cuando la variación es significativa o se requieren medidas de soporte (3-4 puntos). (**Tabla 2**)

Esta escala se diseña fundamentalmente para describir el estado funcional de los órganos a lo largo del tiempo, que se considera la causa fundamental de muerte en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos [102] y no para predecir pronóstico, aunque con el tiempo se han ido estudiando las posibilidades que ofrece esta escala. Considera la alteración de órganos durante la sepsis no como algo puntual sino como un continuo, por lo que incluye el factor tiempo. Para calcularla se recogen los peores valores diarios a lo largo del tiempo de estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Permite la evaluación por órganos individuales y su impacto en la puntuación global, siendo una ventaja sobre otras escalas como el APACHE o el SAPS (Simplified Acute Physiologic Score), en los que sólo hay una única puntuación [113]. Además permite evaluar los cambios en el estado del paciente a lo largo del tiempo por lo que representa una mejora con respecto de los modelos estándar [110].

Algunos autores la han cuestionado por la arbitrariedad en los límites de normalidad y el grado de medida del fallo orgánico, así como por la posibilidad de interferencia del soporte empleado para paliar los mismos [102], que varía según las pautas más o menos conservadores de cada unidad de críticos. Sin embargo, para otros la calibración de la escala es correcta y se ajusta adecuadamente a la evolución de los pacientes [114].

A pesar de que en un principio se diseñó como descriptor de afectación orgánica evolutiva, actualmente es aplicada frecuentemente como predictor evolutivo y de mortalidad, siendo proporcional a la puntuación obtenida [110,112,115-117].

Por último, presenta una buena precisión interobservador [118], mejor que el APACHEII.

## Introducción

Por todo ello, la escala SOFA es una de las más prometedoras para la evaluación de los pacientes con sepsis grave y su uso ha ido en aumento en los últimos años, bien en solitario, bien combinada con otras.

**Tabla 2. Escala SOFA [110]**

Score points	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension*	MAP <70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine in any dose	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Liver</i>				
Bilirubin mg/dl	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
<i>Renal</i>				
Creatinine mg/dl or urine output	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500ml/2 4h	5.0 or <200ml/24 h
<i>Coagulation</i>				
Platelets ×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 25
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	< 6

\* Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses are given in µg/kg/min)

## Tratamiento de la sepsis de origen abdominal

Como expusimos más arriba, el mayor promotor en el aumento de la supervivencia de esta patología ha sido la mejora en las medidas de soporte. Si bien comparte muchas características con el resto de los procesos sépticos, tiene, entre otras, la particularidad de que el foco infeccioso puede ser completamente extirpado por el cirujano. Tanto el tratamiento quirúrgico, que fue la primera victoria frente a este cuadro como la terapia antibiótica, son considerados los pilares fundamentales de su tratamiento y están destinados a la eliminación del agente causal del cuadro. La terapia antibiótica incluye, además, el intento de mantener la homeostasia del paciente, ya que, como vimos, la sepsis desencadena una serie de alteraciones del

organismo como conjunto (SFMO, shock, etc). De la superación de éstas depende la supervivencia del paciente.

#### *Tratamiento quirúrgico [119-122]*

Dos son los posibles abordajes: laparotomía abierta y la laparoscópica.

En la sepsis de origen biliar, la solución es la colecistectomía.

En las apendicitis el tratamiento quirúrgico consiste en la apendicectomía.

En las sepsis por perforación de víscera hueca las opciones son, fundamentalmente, la cirugía definitiva, con sutura directa de la solución de continuidad intestinal, la resección de la porción intestinal perforada con reconstrucción en un mismo tiempo quirúrgico del tránsito intestinal, o la cirugía no definitiva, con sutura o resección del tramo afecto, con realización de colostomía en tramos anteriores, para exclusión de la anastomosis del tránsito y reconstrucción del tránsito, en un segundo tiempo quirúrgico (procedimiento Hartmann). Clásicamente ambas opciones han parecido entrañar diferencias desde el punto de vista de la supervivencia. En algunos estudios achacan un peor pronóstico a la cirugía definitiva de urgencias, aduciendo como factor influyente, el hecho de que por ser de urgencias, la preparación del paciente es deficiente. Es preciso recordar que esta patología es mayoritariamente de carácter urgente. En cambio la cirugía con ostomía implica necesariamente una segunda cirugía para el paciente, cuando las condiciones clínicas sean más favorables [123,124].

El lavado quirúrgico, se recoge como otra opción de tratamiento. Tras la colocación de drenajes, guiada radiológica o quirúrgicamente, se procede a la instilación a presión o con perfusión continua de soluciones salinas. Existen dudas acerca del potencial efecto paradójico de diseminar los microorganismos por la cavidad peritoneal, en vez de conseguir la pretendida limpieza de la misma.

En menor auge están las re-laparotomías programadas y parece que se prefiere retrasarlas en lo posible, a expensas de un empeoramiento del paciente.



*Tratamiento médico* [10,26,32,125,126].

Diferenciamos el específico del inespecífico tratamiento de soporte. El tratamiento específico es la antibioticoterapia, que persigue la eliminación del agente causal y que muchos consideran fundamental.

### 1. Antibioterapia

Las guías recomiendan su inicio precoz, en las primeras horas del diagnóstico, momento en el que se pauta de manera empírica, es decir, según la sospecha de origen causal del cuadro, para luego proceder a su ajuste tras un antibiograma positivo (en caso de obtenerlo). Por ello, es prioritario conocer la flora típica del propio medio [49,54,56].

#### 1.1 Tipos de antibióticos

Son distintas las familias antibióticas y las posibilidades de tratamiento.

Hay que distinguir entre el tratamiento empírico del guiado por antibiograma. El tratamiento empírico se elige según la experiencia del centro, teniendo en cuenta las características microbiológicas de la zona, el tramo gastrointestinal origen del cuadro y la situación basal del paciente.

Entre las pautas habituales se incluyen: piperacilina-tazobactam, carbapenems, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, amoxicilina-clavulánico y metronidazol.

#### 1.2. Monoterapia y poliantibioterapia

Decidir una opción y otra, depende también de la experiencia del centro y del microorganismo sospechado.

En monoterapia se emplean antibióticos de amplio espectro, que son aquellos con posibilidad bactericida extensa. Las pautas habituales son: amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam o un carbapenem.

En poliantibioterapia las combinaciones usuales son: cefalosporina de 3<sup>º</sup> con metronidazol o una quinolona más metronidazol. Otras combinaciones

consisten en asociar a los anteriores glicopéptidos o antifúngicos (fluconazol o equinocandinas, según la gravedad del paciente).

### 1.3 Cronología

Las guías recomiendan el inicio precoz de la antibioterapia empírica (en las primeras horas del diagnóstico), para un ajuste tras antibiograma posterior (en caso de ser los cultivos positivos).

En cuanto a su duración, se prefieren pautas cada vez más breves de 7 días frente a las de 10 días.

### 1.4 Desescalada antibiótica

Se refiere a la sustitución de los antibióticos de amplio espectro – pautados de forma empírica- a antibióticos de espectro más restringido, guiada por los resultados de los cultivos obtenidos y el antibiograma.

Se prefiere esta práctica, para intentar evitar el uso de drogas de amplio espectro, con el fin de disminuir en lo posible, el desarrollo de resistencias.

## 2. Tratamiento inespecífico:

Es el conjunto de medidas de soporte necesarias para mantener la homeostasia del paciente, tratando las posibles disfunciones orgánicas derivadas del cuadro. La magnitud de estas intervenciones depende de la afectación del paciente desencadenada por la sepsis. Siguiendo las directrices establecidas en las guías de consenso [10], se establecen las siguientes categorías:

- Resucitación inicial. Tiene como objetivo el mantener una correcta perfusión tisular. Se emplean: fluidoterapia y hemoderivados, fármacos vasopresores (noradrenalina, fenilefrina, etc) e incluso inotropos (dobutamina). Terapia adyuvante son los corticoides. De éstos se aconsejaba hace años su uso tras tests pertinentes que pusieran de manifiesto la supresión suprarrenal que suele acompañar este cuadro. En la actualidad, se aboga por un uso a ciegas, como medida primaria o secundaria, cuando tras el inicio de las medidas previamente expuestas, no se consiguen cifras tensionales normales.

## Introducción

- Tratamiento de soporte que consiste en aplicar:
  1. Ventilación mecánica en la lesión pulmonar aguda (LPA)/Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).
  2. Manejo de sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.
  3. Control de la glucemia.
  4. Terapias de sustitución renal, en caso de disfunción/fallo renales agudos (hemodiálisis intermitente o continua)
  5. Profilaxis de trombosis venosa profunda y úlceras de estrés
  
- La inmunoterapia es el tratamiento más novedoso. Tiene como objetivo delimitar la cascada de acontecimientos inflamatorios y procoagulantes, al origen de este cuadro, que, como vimos, inicialmente tienen como finalidad controlar la infección, pero que, excedidas las medidas de control, acaban por ser la causa última de muerte del paciente. Algunas líneas de trabajo actuales son el bloqueo de los mediadores inflamatorios y el bloqueo de la sinergia inflamación-coagulación.

## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

1. Conocer los factores que más caracterizan a los pacientes afectados de sepsis grave de origen abdominal, tales como la edad y las patologías previas más frecuentes.
2. Conocer la idoneidad del tratamiento antibiótico pautado.
3. Identificar los factores que influyen en la evolución (Éxito o Supervivencia) de estos pacientes.
4. Valorar la utilidad de la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina como marcadores de supervivencia en la sepsis grave de origen abdominal.
5. Evaluar si las escalas APACHE II y SOFA permiten predecir la mortalidad de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal.



## **MATERIAL Y MÉTODO**





## MATERIAL Y MÉTODO

### Tipo de estudio

Observacional transversal.

### Muestra

La muestra está formada por pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación postquirúrgica de un hospital clínico universitario de tercer nivel, con el diagnóstico de sepsis grave de origen abdominal.

Para la realización del estudio hemos utilizado el concepto de sepsis establecido por la Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine [16,17] :

- Sepsis: Presencia de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que tiene como agente etiológico un microorganismo, siendo este síndrome un cuadro inespecífico que se define por la presencia de dos o más signos, de un total de cuatro:
  1. Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ó  $<36^{\circ}\text{C}$ .
  2. Taquicardia ( $>90$  lpm).
  3. Taquipnea ( $>20$  rpm ó  $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ) o necesidad de ventilación mecánica.
  4. Recuento leucocitario  $>12000/\text{mcl}$  ó  $<4000/\text{mcl}$  ó  $>10\%$  de cayados.
- Sepsis grave: cuando la sepsis se acompaña de disfunción o insuficiencia de uno o más órganos.

La sepsis se ha considerado como de origen abdominal cuando en el curso de la laparotomía se han encontrado uno o varios de los siguientes hallazgos:

- Contenido purulento, diseminado o localizado.
- Material fecaloideo.
- Líquido biliar o colecistitis aguda o gangrenosa.

### **Periodo de estudio**

El periodo de estudio abarcó dos años, comprendidos entre Enero de 2007 y Diciembre de 2008.

Durante este periodo se recogieron todos los pacientes ingresados y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico cierto de sepsis grave de origen abdominal, evidenciado en una laparotomía/laparoscopia.
- Estancia mínima de 48 horas en la Unidad de Reanimación
- Ausencia de otro foco séptico concomitante.
- Cirugía macroscópicamente resolutive del foco séptico.

### **Criterios de exclusión**

- Estancia en la Unidad inferior a las 48 horas.
- Edad inferior a 18 años.
- Embarazo o lactancia.
- Estados de inmunosupresión.
- Pacientes que hubieran de ser trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos Médica.
- Presencia o sospecha de otro foco séptico.

Puesto que no se realizó ningún tipo de intervención diferente a la de la práctica clínica habitual, el estudio no requirió de la aprobación del Comité Local de Ética, ni consentimientos informados por parte de los pacientes ni familiares cuando éstos estuvieran inconscientes.

**Protocolo de tratamiento y monitorización habituales de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal en la Unidad de Reanimación.**

Cada paciente ingresado es examinado en busca de signos y síntomas de infección en el momento del ingreso y diariamente hasta su alta de la Unidad o muerte. Se evalúan diariamente y se registran en las gráficas de enfermería la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca, las tensiones arteriales sistólica y diastólica, la diuresis horaria, así como las deposiciones y su naturaleza y los débitos de los drenajes y sus características. Enfermería también calcula el balance hídrico diario.

Se especifica el modo ventilatorio. Si es respiración espontánea se indica el uso de gafas nasales, mascarilla Ventimask® y %O<sub>2</sub> o mascarilla reservorio. Si el paciente está intubado, se especifica si se encuentra en ventilación espontánea con O<sub>2</sub>enT, con válvula de Kendall y el valor de la PEEP. Si se encuentra conectado a ventilación mecánica se especifica: marca del respirador, modo ventilatorio (SiMV, IMV, PS, etc) y los valores de FiO<sub>2</sub>, frecuencia respiratoria, relación I:E y PEEP.

Por protocolo se extraen gasometrías arteriales diariamente y en la gráfica de enfermería se reflejan pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> y lactato y el clínico calcula la relación paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

La fluidoterapia (cristaloides, coloides, albúmina o derivados hemáticos) también se recoge en la gráfica, especificando tipo y volumen suministrado, así como la hora de inicio y fin de cada infusión. La administración de vasopresores o de agentes inotrópicos (tipo, concentración y duración), también queda reflejada.

En la gráfica se especifica el tratamiento prescrito por el facultativo, incluida la antibioterapia, así como los momentos en que éste se administra.

Se realizan radiografías de tórax diariamente. Otras pruebas de imagen, como ecografías, Tomografías Axiales Computarizadas (TAC), etc, se solicitan cuando la evolución clínica del paciente es desfavorable.

En la Unidad y de forma sistemática, se procede a la extracción de hemocultivos seriados, cultivo de material de drenajes, incluyendo cultivo de secreciones y urocultivo según foco de infección sospechado, cuando el paciente presenta fiebre de >38°C ó <36°C.

## Material y Método

La vigilancia de las heridas quirúrgicas y de los drenajes, así como de los puntos de punción de los catéteres arteriales y venosos se realiza de forma sistemática y se procura retirar todos aquellos dispositivos invasivos que el paciente no precise.

Diariamente se realizan estudios de bioquímica, que incluyen iones, creatinina, BUN, albúmina, proteínas, bilirrubinemia y glucemia, así como hormonas tiroideas o enzimas hepáticos si el clínico lo considera necesario. Se extraen hemograma y coagulación y en la gráfica de enfermería quedan reflejados los niveles de hemoglobina, hematocrito, recuentos leucocitario y plaquetario, así como los resultados de la coagulación.

### **Protocolo antibiótico**

El protocolo antibiótico pautado al ingreso se adjunta en el Anexo I.

### **Variables incluidas en el estudio y momentos en que se recogieron**

#### **Momentos de recogida de variables:**

Se establecieron tres momentos para recoger las distintas variables del estudio durante su estancia en la Unidad de Reanimación, que correspondían a los días 1, 3 y 7 de su ingreso. Se estableció como día 1 el primer día en que el paciente estaba ingresado a las 8 de la mañana, momento en el que se extraen las analíticas programadas.

#### **Variables principales de estudio:**

Las variables principales de estudio han sido los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) recogidos en los tres momentos del estudio.

**Variables demográficas:**

De cada paciente se recogieron las siguientes variables demográficas:

- Edad y sexo.
- Antecedentes personales: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), la necesidad de hemodiálisis (HD) previa al ingreso, consumo de alcohol, cirrosis.
- Historia clínica del paciente referida al episodio que motivó el ingreso.
- Antibioterapia recibida con anterioridad a su ingreso en la Unidad de Reanimación.
- La procedencia de los pacientes: urgentes o programados, según el carácter (urgente o no) de la intervención.
- El origen de la sepsis: comunitario o nosocomial. Se consideró como de origen nosocomial cuando habiendo sido operados de modo programado o con carácter urgente, los pacientes llevaban ingresados más de 48 horas en ámbito hospitalario.
- Puntuación de la escala de estado fisiológico de la ASA (American Society of Anesthesia).

**Otras variables recogidas al ingreso:**

- Tiempo de evolución del cuadro, desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento quirúrgico. Se estableció como punto de corte temporal las 24 horas (<24 horas o ≥24 horas). Se decidió este valor por la cinética natural de la procalcitonina, que se expone en la Introducción.
- Antibioterapia pautaada por el facultativo responsable del paciente al ingreso.

**Variables recogidas al alta:**

- Duración de la estancia en la Unidad.
- Evolución del paciente: planta o Éxito.

**Variables clínicas y analíticas secundarias:**

Las siguientes variables han sido recogidas al ingreso con el objetivo de estratificar a los pacientes, completar las escalas de gravedad que hemos usado y estudiar su posible influencia sobre las variables principales de estudio:

- Variables clínicas: temperatura máxima o mínima diaria, frecuencia cardíaca máxima, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y tensión arterial media. Necesidad de infusión de vasopresores. Diuresis.
- Variables bioquímicas: creatinina, bilirrubina.
- Variables gasométricas: FiO<sub>2</sub>, paO<sub>2</sub>, pH, pCO<sub>2</sub>.
- Variables hematimétricas: hematocrito, recuento leucocitario, recuento plaquetario.
- Iones: sodio sérico y potasio sérico.

Las siguientes variables se recogieron los días 3º y 7º del ingreso:

- Variables clínicas: tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media. Necesidad de infusión de vasopresores. Diuresis.
- Variables bioquímicas: creatinina, bilirrubina.
- Variables gasométricas: FiO<sub>2</sub>, paO<sub>2</sub>.
- Variables hematimétricas: recuento plaquetario.

**Escalas de gravedad:**

Hemos utilizado dos escalas de valoración de gravedad: APACHE II y SOFA, validadas por la bibliografía científica.

Al ingreso en la Unidad:

- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).
- Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Los días 3º y 7º de estancia en la Unidad:

- Escala SOFA.

El cálculo de la puntuación de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), tanto al ingreso como en los días 3º y 7º, se llevó a cabo sin incluir la valoración del fallo neurológico, medido por GCS (Glasgow Coma Score), puesto que la mayor parte de los pacientes ingresan en la Unidad intubados, sedados y conectados a ventilación mecánica y el cálculo de dicha escala se ve imposibilitado. Cuando se propuso la escala SOFA inicialmente, no se dieron recomendaciones sobre si considerar la GCS en el momento del ingreso o la asumida (en ausencia de sedación). Hay autores que la asumen y otros que la recogen como normal [118]. Nosotros decidimos, para evitar factores de confusión, eliminar dicha variable del cálculo, resultando entonces un valor máximo posible de la escala de 20 puntos.

### **Grupos de pacientes establecidos**

Al total de pacientes se lo denominó serie Global.

Según su evolución se establecieron dos grupos: Supervivientes y Éxitus.

Con el fin de estudiar las posibles diferencias entre las infecciones originadas en la Comunidad y las originadas en el ambiente hospitalario, dividimos la serie Global de pacientes en otros dos grupos de estudio atendiendo al origen de la infección: Comunitario y Nosocomial.

### **Método de medición de la proteína C reactiva:**

En nuestro hospital, la proteína C reactiva se mide de manera automatizada mediante una prueba de inmunoturbidimetría potenciada con partículas, CRPLX cobas®, con



## Material y Método

analizador Cobas e 601. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim. Alemania. Su intervalo de medición es 0,1-25mg/dL. Para determinar muestras con actividades más altas se emplea la función de repetición del ciclo. La variación intraensayo es del 0,9%.

### **Método de medición de la procalcitonina:**

En nuestro hospital la procalcitonina se mide de manera automatizada empleando un test in vitro de electroquimioluminiscencia de determinación cuantitativa, Elecsys BRAHMS PCT. Inmunoanalizador Elecsys Modular Analytics E170. Roche Diagnostics. GmbH. Mannheim. Alemania. Su límite inferior de detección es  $\leq 0,02$ ng/mL. Su valor de normalidad de referencia es  $< 0,05$ ng/mL. Las variaciones intraensayo son del 1,8%.

### **Procesamiento de las muestras microbiológicas:**

Los datos microbiológicos se recogieron al ingreso y al 3º día de estancia en la Unidad.

Cultivos al ingreso se consideraron aquellos extraídos intraquirófono o, en caso de no haber sido recogidos por el cirujano, aquéllos obtenidos al ingreso en la Unidad a través de drenajes.

## **ESTADÍSTICA**

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables. En el caso de las cuantitativas se han determinado los parámetros característicos de las mismas: media, desviación típica y percentiles. Los estadísticos empleados para las variables cualitativas han sido los porcentajes.

Con algunas variables se han realizado estimaciones con un nivel de confianza del 95%.

Hemos realizado un análisis factorial para determinar los factores más característicos de estos pacientes.

Para estudiar las evoluciones hemos realizado un ANOVA para medidas repetidas y en los casos en los que hemos querido ver la influencia de algún factor o covariable en dicha evolución, se ha introducido la misma en el análisis.

La comparación de las variables cuantitativas se ha realizado mediante el contraste del coeficiente de correlación de PEARSON.

Para comparar las variables cualitativas entre sí hemos realizado un análisis de tablas de contingencia mediante el test de la  $\chi^2$  de PEARSON, complementado con un análisis de residuos.

Para la comparación de grupos se han realizado contrastes de igualdad de dos medias mediante la t-Student combinada o tests no exactos previa comparación de varianzas.

Se han realizado análisis de varianza para medidas repetidas con un factor y sin factor.

En algunos casos se realizaron transformaciones normalizantes para las comparaciones entre medias y también para disminuir las dispersiones.

Se realizó una regresión logística binaria para detectar factores pronósticos en cuanto a mortalidad.

Para determinar la precisión pronóstica de la procalcitonina y de la puntuación SOFA en diferentes momentos del estudio, se construyeron curvas de ROC (receiver operating characteristic) y se calcularon las áreas bajo la curva de las mismas (AUC-ROC) con un intervalo de confianza del 95%.

Los análisis se llevaron a cabo usando el SPSS 19.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).



## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 72 pacientes ingresaron en la Unidad de Reanimación con el diagnóstico de sepsis grave de origen abdominal. Tres de ellos fueron excluidos del estudio al tener que ser trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos Médicos. Así, hemos incluido 69 pacientes en nuestro estudio.

A continuación se muestran los resultados de la serie Global de nuestro estudio.

### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y ESTIMATIVO DE LA SERIE GLOBAL

#### 1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS (O GENERALES) DE LA SERIE GLOBAL

Del total de 69 pacientes incluidos en la serie Global, 38 eran hombres (55,07%) y 31 mujeres (44,93%). No podemos decir que esta patología se dé con más frecuencia en un sexo que en otro.

La edad media resultó ser de 64,94 años, lo que nos lleva a una estimación de la edad para este grupo de pacientes, con una confianza del 95%, de entre los 61 y los 69 años. Cuarenta pacientes (57,97%) sufrieron una sepsis comunitaria y 29 una nosocomial (42,03%). Podemos decir que más del 55% de los pacientes presentaron sepsis de origen comunitario ( $p < 0,05$ ).

La mayor parte de los pacientes ( $n=64$  (92,75%)) fueron intervenidos de urgencia. **(Tabla 3).**

**Tabla 3. Distribución por sexos, origen de la sepsis y procedencia en la serie Global**

	Serie Global (n=69)	
	n	%
<b>Sexo</b>		
Hombres	38	55,07
Mujeres	31	44,93
<b>Origen</b>		
Comunitario	40	57,97
Nosocomial	29	42,03
<b>Procedencia</b>		
Urgencias	64	92,75
Programado	5	7,25

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %

En cuanto a los antecedentes personales (**Tabla 4**), 34 pacientes, lo que corresponde a un 49,27%, sufrían hipertensión arterial (HTA), 17 (24,63%) diabetes mellitus (DM), 9 pacientes (13,04%) tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 8 (11,59%) insuficiencia renal crónica (IRC), 3 pacientes (4,34%) recibían previamente hemodiálisis por IRC, 4 (5,8%) insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), 4 pacientes (5,8%) tenían antecedentes de consumo importante de alcohol, 3 (4,34%) de cardiopatía isquémica (CPI) y 2 pacientes presentaban (2,9%) cirrosis.

**Tabla 4. Antecedentes personales de interés más frecuentes**

Antecedentes	Serie Global (n=69)	
	n	%
HTA	34	49,27
DM	17	24,63
EPOC	9	13,04
IRC	8	11,59
IRC-HD previa	3	4,34
ICC	4	5,8
Hábito enólico	4	5,8
CPI	3	4,34
Cirrosis	2	2,9

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %

Se han calculado estimaciones de los antecedentes personales que se dan con más frecuencia. Los pacientes que sufrían HTA alcanzaban el 49,27%, que corresponde a un intervalo de confianza del 95% de (37,27;61,27)%. La DM se dio en un 24,63% de los

pacientes, IC<sub>95%</sub> de (14,43;34,83)%. Un 13,04% de los pacientes presentó EPOC, con un IC<sub>95%</sub> de (5,04;21,04)%, y el 11,59% de los pacientes presentaba IRC previo al ingreso, que corresponde a un intervalo de confianza de (4,09;19,09)%.

## 1.2 FOCO DE LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL Y HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS

Un alto porcentaje de los pacientes incluidos en nuestra serie Global presentó una perforación en el intestino grueso, concretamente 28, que corresponde a un 40,57%. 17 pacientes (24,64%) presentaron un foco biliar, 13 pacientes (18,84%) sufrieron una perforación en el intestino delgado, en 9 pacientes (13,04%) el foco fue gastroduodenal y, por último, 2 pacientes (2,89%) tuvieron el foco en el apéndice cecal. (**Tabla 5 y Gráfica 1**).

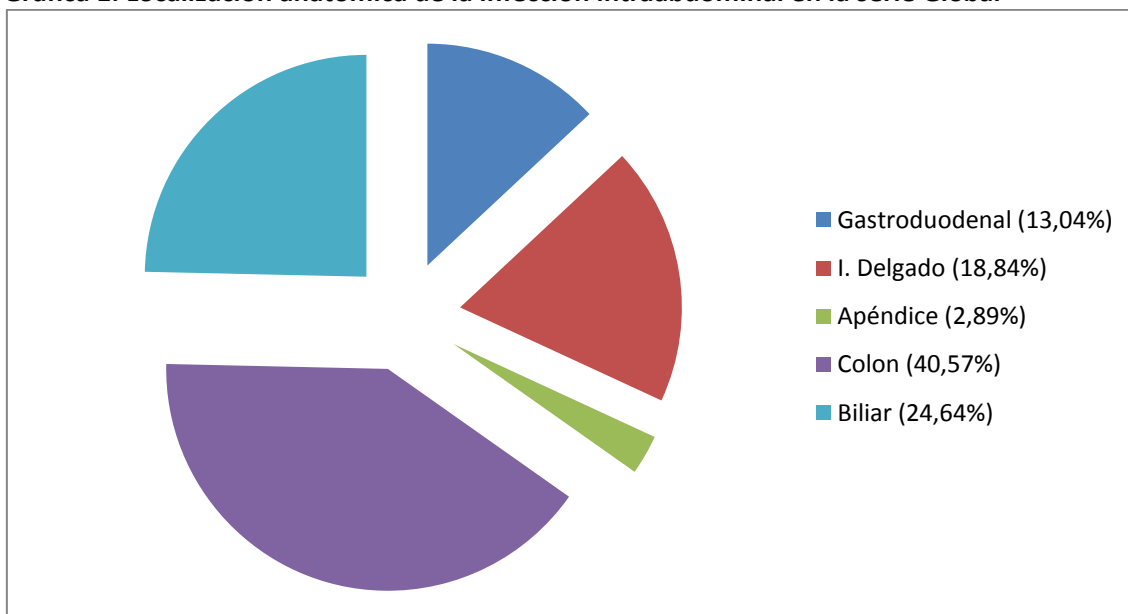
Se realizó una estimación del foco más frecuente, por lo que podemos decir que la perforación en el intestino grueso se da en un 40,57%, que corresponde a un intervalo de confianza de (28,57;52,57)%.

**Tabla 5. Localización anatómica de la infección intraabdominal**

Localización anatómica	Serie Global (n=69)	
	n	%
<b>Colon</b>	28	40,57
<b>Biliar</b>	17	24,64
<b>I. Delgado</b>	13	18,84
<b>Gastroduodenal</b>	9	13,04
<b>Apéndice</b>	2	2,89

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %



**Gráfica 1. Localización anatómica de la infección intraabdominal en la serie Global**

En cuanto a los hallazgos en la cavidad abdominal, en 30 (43,47%) casos el cirujano se encontró contenido que etiquetó como fecaloideo. En 23 casos (33,33%) encontró material purulento difuso en la cavidad peritoneal y en estos casos la peritonitis se identificó como aguda difusa. En 14 casos (20,28%) encontró contenido biliar y en 2 casos (2,89%) apareció un absceso localizado. (**Tabla 6**).

Se realizó una estimación del hallazgo intraoperatorio más frecuente, por lo que podemos decir que se encuentra material fecaloideo en un 43,47% de los casos, que corresponde a un intervalo de confianza de (31,47;55,47)%.

**Tabla 6. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios**

Contenido abdominal	Serie Global (n=69)	
	n	%
<b>Fecaloideo</b>	30	43,47
<b>Purulento</b>	23	33,33
<b>Biliar</b>	14	20,28
<b>Absceso localizado</b>	2	2,89

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %

### 1.3 ESTANCIA MEDIA Y ESCALAS DE GRAVEDAD DE LOS PACIENTES AL INGRESO

La estancia media en la Unidad de Reanimación de los pacientes incluidos en nuestra serie fue de 19,92 días. Con lo que podemos decir que la estancia media de esta población de pacientes está comprendida entre los 14,42 y los 25,42 días.

La media de la clasificación ASA fue de  $2,33 \pm 0,95$  puntos (**Tabla 7**). La distribución por grupos de puntuación de esta escala fue: 39,1% ASA II, 28,9% ASA III, 18,9% ASA I y un 13% de ASA IV (**Tabla 8** y **Gráfica 2**). No se registraron pacientes de grupos ASA mayores de IV.

La puntuación APACHE II media al ingreso fue de 16,43 puntos. Podemos decir que la puntuación APACHE II de este tipo de pacientes al ingreso se encuentra comprendida entre los 14,95 y los 17,91 puntos.

La puntuación media total de la escala SOFA al ingreso fue de 6,46 puntos, que corresponde a un intervalo confianza de (5,71;7,2) puntos. (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Puntuación de las escalas de gravedad al ingreso**

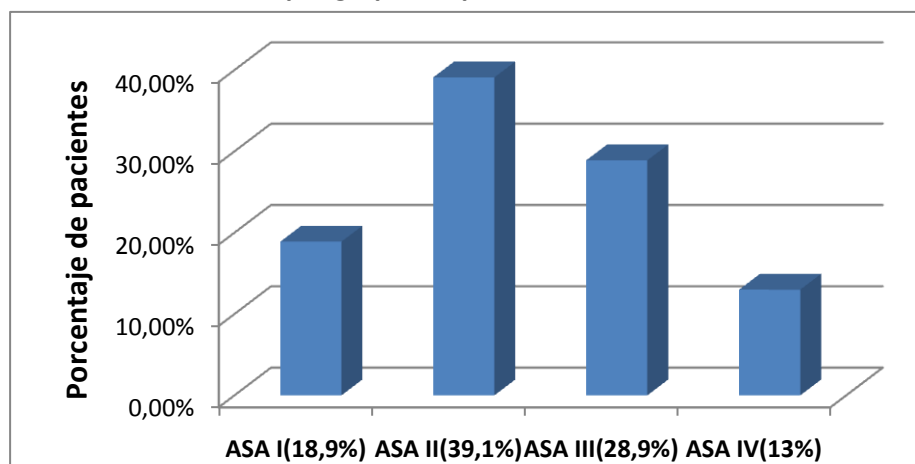
	Serie Global (n=69)
ASA	2,33±0,95
APACHE II (puntos)	16,43±6,11
SOFA (puntos)	6,46±3,07

Valores expresados como media de puntuación±DS

**Tabla 8. Distribución por grupos puntuación ASA**

Clasificación ASA	Serie Global (n=69)	
	n	%
I	13	18,9
II	27	39,1
III	20	28,9
IV	9	13

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %

**Gráfica 2. Distribución por grupos de puntuación ASA**

En la escala SOFA, por sistemas, la mayor puntuación correspondió al cardiovascular, con 2,81 puntos, seguido del respiratorio con 2,13 puntos, el renal con 0,81 puntos, el hepático con 0,64 puntos y, finalmente, el hematológico con 0,33. Dado que prácticamente la totalidad de nuestros pacientes se encontraban bajo sedación y ventilación mecánica, decidimos no incluir el apartado neurológico en la valoración de la escala SOFA, como se comentó en el capítulo de Material y Método. (**Tabla 9**)

**Tabla 9. Puntuación de la escala SOFA por sistemas al ingreso en la serie Global.**

SOFA por órganos al ingreso	Serie Global (n=69)
Cardiovascular	2,81
Respiratorio	2,13
Renal	0,81
Hepático	0,64
Hematológico	0,33

Valores expresados como puntuación

#### 1.4 FALLO DE ÓRGANOS AL INGRESO

En la serie Global de nuestro estudio encontramos que, al ingreso, la distribución en la disfunción/fallo (puntuación SOFA mayor o igual a 2) fue la siguiente: los dos sistemas que con más frecuencia estaban alterados fueron el cardiovascular y el respiratorio, en

46 pacientes (66,7%), seguidos del renal, afectado en 17 (24,64%). La siguiente función alterada fue la hepática, en 12 pacientes (17,4%) y, por último, la función hematológica en 6 pacientes (8,7% de los casos). (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Afectación de órganos al ingreso en la serie Global**

Sistemas	Serie Global (n=69)	
	n	%
Cardiovascular	46	66,7
Respiratorio	46	66,7
Renal	17	24,64
Hepático	12	17,4
Hematológico	6	8,7

Valores expresados como número total (n) y porcentaje %

Hemos calculado estimaciones de la frecuencia de la alteración funcional de los distintos órganos o sistemas. La disfunción o fallo cardiovascular se observó en un 66,7% de los pacientes, con un IC<sub>95%</sub> de (55,7;77,7)%. El fallo respiratorio se dio en un 66,7%, que corresponde a un intervalo de confianza de (56,7;76,7)%. La disfunción o fallo renal apareció en un 24,64% de los pacientes, IC<sub>95%</sub> de (15,64;33,64)%. Encontramos alteración de la función hepática en un 17,4%, IC<sub>95%</sub> de (6,4;28,4)% y de la función hematológica en un 8,7%, IC<sub>95%</sub> de (1,7;15,7)%.

## 1.5 MORTALIDAD

En nuestra serie, 53 (76,81%) pacientes sobrevivieron y 16 fueron Éxitus. La mortalidad de la serie Global se situó en el 23,19%, que corresponde a un intervalo de confianza de (13,19;33,19)%. (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Distribución de los pacientes en los grupos de estudio Éxitus y Supervivientes.**

	n	Porcentaje
Éxitus	16	23,19
Supervivientes	53	76,81
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Valores expresados como número de pacientes (n) y porcentaje sobre el total de la serie.

### 1.6 ANTIBIOTERAPIA PREVIA Y ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

De los 69 pacientes incluidos en el estudio, 27 (39,13%) habían recibido tratamiento antibiótico previo a su ingreso en la Unidad (IC<sub>95%</sub>: 27,63;50,63%). Dado que alguno de los pacientes recibió más de un antibiótico, el total de antibióticos prescritos fue de 34. El más frecuente fue amoxicilina/clavulánico (41,18%), seguido de piperacilina/tazobactam (14,7%). Carbapenems y quinolonas fueron menos frecuentes que los anteriores (11,8% cada uno), al igual que cefalosporinas de 2ª o 3ª generación (2,9% y 5,9% cada uno) y aminoglucósidos (8,8%). El tratamiento antibiótico previo menos frecuente en nuestra serie fue cotrimoxazol (2,9%). (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Antibioterapia previa al ingreso.**

Antibiótico	n	%
Amoxicilina/Clavulánico	14	41,18
Piperacilina/Tazobactam	5	14,7
Carbapenems	4	11,8
Quinolonas	4	11,8
Aminoglucósidos	3	8,8
Cefalosporina 3ª	2	5,9
Cefalosporina 2ª	1	2,9
Cotrimoxazol	1	2,9

Valores expresados como número de pacientes que habían recibido el antibiótico antes del ingreso en la Unidad y porcentaje sobre el total de antibióticos prescritos (34)

Al ingreso en nuestra Unidad, se inició, como parte del tratamiento básico de estos pacientes, una pauta antimicrobiana de carácter empírico. El antibiótico más empleado fue la piperacilina/tazobactam, en 34 pacientes, que se corresponde con un 49,27% (IC<sub>95%</sub>: 37,27;61,27%). El siguiente antibiótico pautado en frecuencia fue un carbapenem (imipenem o meropenem) en 16 pacientes (23,18%). Las cefalosporinas se emplearon en 11 pacientes (15,94%), quinolonas y otros antibióticos en cuatro pacientes (5,79%). Además del tratamiento principal, se asoció otro antibiótico en 22 pacientes (31,88%). Los más frecuentemente asociados fueron aminoglucósidos, en 10 pacientes (14,49%), fluconazol en 6 pacientes (8,69%) y glicopéptidos para cobertura de Gram positivos en otros 6 pacientes (8,69%). (**Tabla 13**).

**Tabla 13. Antibioterapia empírica principal y asociaciones en la serie Global**

	Serie Global (n=69)	
	n	%
<b>ATB empírico</b>		
Piperacilina/Tazobactam	34	49,27
Carbapenems	16	23,18
Cefalosporinas	11	15,94
Quinolonas	4	5,79
Otros	4	5,79
<b>Asociaciones</b>		
Aminoglucósidos	10	14,49
Fluconazol	6	8,69
Glicopéptido	6	8,69

Valores expresados como número de pacientes que han recibido el antibiótico de manera empírica al ingreso en la Unidad y porcentaje sobre el total de pacientes

## 1.7 AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SENSIBILIDADES

En 66 (95,65%) de los 69 pacientes de la serie Global se obtuvieron muestras microbiológicas de líquido abdominal. De éstos en 52 (78,8%) se obtuvo un resultado positivo. En 7 pacientes (13,46%) el laboratorio informó de flora polimicrobiana. El número total de especies identificadas ha sido de 56.

### 1.7.1 AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS EN LA SERIE GLOBAL POR ESPECIE Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Los aislamientos de la serie Global se recogen en las **Tablas 14 y 15** y se representan en el **Gráfica 3**.

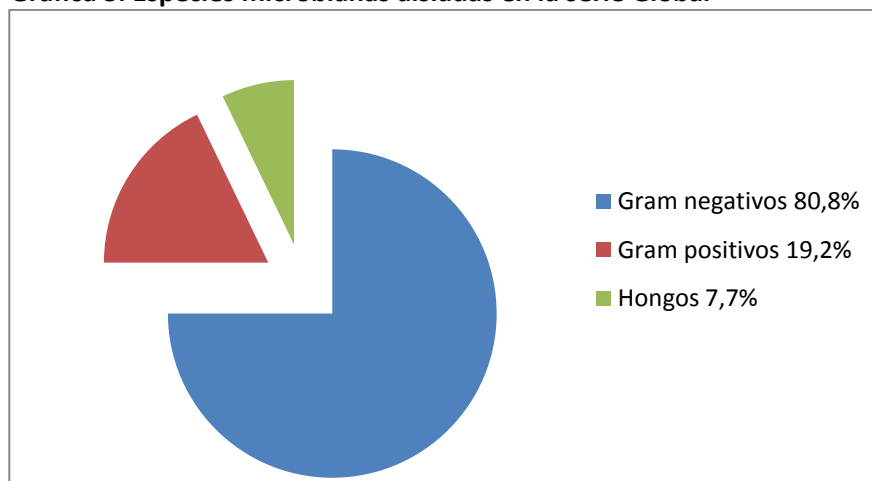
**Tabla 14. Aislamientos en la serie Global por especie aislada (52 cultivos positivos)**

Gram negativos	n(%)	Gram Positivos	n(%)
<i>Escherichia coli</i>	18(34,6%)	<i>Streptococo sp</i>	2(3,8%)
<i>K. pneumoniae</i>	6(11,5%)	<i>C.difficile</i>	1(1,9%)
<i>E. cloacae</i>	5(9,6%)	<i>Corynebacterium sp</i>	1(1,9%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3(5,8%)	<i>Enterococo faecalis</i>	1(1,9%)
<i>P. aeruginosa</i>	3(5,8%)	<i>Enterococo faecium</i>	1(1,9%)
<i>S. maltophila</i>	2(3,8%)	<i>E. aureus MS</i>	1(1,9%)
<i>A.baumannii</i>	1(1,9%)	<i>E. coagulasa neg</i>	1(1,9%)
<i>Aeromonas sp</i>	1(1,9%)	<i>E. haemolyticus</i>	1(1,9%)
<i>Bacteroides fragilis</i>	1(1,9%)	<i>E. grupo A, B, C, G</i>	1(1,9%)
<i>E. aerogenes</i>	1(1,9%)		
<i>Hafnia alvei</i>	1(1,9%)		
Hongos	n(%)		
<i>C. albicans</i>	2(3,8%)		
<i>Candida sp</i>	1(1,9%)		
<i>C. glabrata</i>	1(1,9%)		

No se incluyen 7 (13,46%) aislamientos polimicrobianos

Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total cultivos positivos

Gráfica 3. Especies microbianas aisladas en la serie Global



Valores expresados como porcentaje sobre el total de cultivos positivos (52)

Tabla 15. Aislamientos microbiológicos en la serie Global según la localización anatómica

	Localización anatómica				
	Gastroduodenal (n=8)	I.Delgado (n=6)	Colon (n=26)	Apéndice (n=1)	Biliar (n=15)
<b>Gram negativos</b>					
<i>A. baumannii</i>			1(3,85%)		
<i>Aeromonas</i> sp					1(6,67%)
<i>Bacteroides fragilis</i>			1(3,85%)		
<i>E. aerogenes</i>		1(16,67%)			
<i>E. cloacae</i>			2(7,7%)		3(20%)
<i>Escherichia coli</i>		1(16,67%)	13(50%)	1(100%)	3(20%)
<i>Hafnia alvei</i>	1(12,5%)				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1(12,5%)		1(3,85%)		1(6,67%)
<i>K. pneumoniae</i>	1(12,5%)		2(7,7%)		3(20%)
<i>P. aeruginosa</i>			3(11,54%)		
<i>S. maltophila</i>			1(3,85%)		1(6,67%)
<b>Gram positivos</b>					
<i>C. difficile</i>					1(6,67%)
<i>Corynebacterium</i> sp			1(3,85%)		
<i>Enterococo faecalis</i>		1(16,67%)			
<i>Enterococo faecium</i>		1(16,67%)			
<i>E. aureus</i> MS	1(12,5%)				
<i>E. coagulasa neg</i>					1(6,67%)
<i>E. haemolyticus</i>		1(16,67%)			
<i>Streptococo</i> sp	1(12,5%)		1(3,85%)		
<i>E. grupo A, B, C, G</i>		1(16,67%)			
<b>Hongos</b>					
<i>Candida</i> sp	1(12,5%)				
<i>C. albicans</i>	1(12,5%)				1(6,67%)
<i>C. glabrata</i>	1(12,5%)				

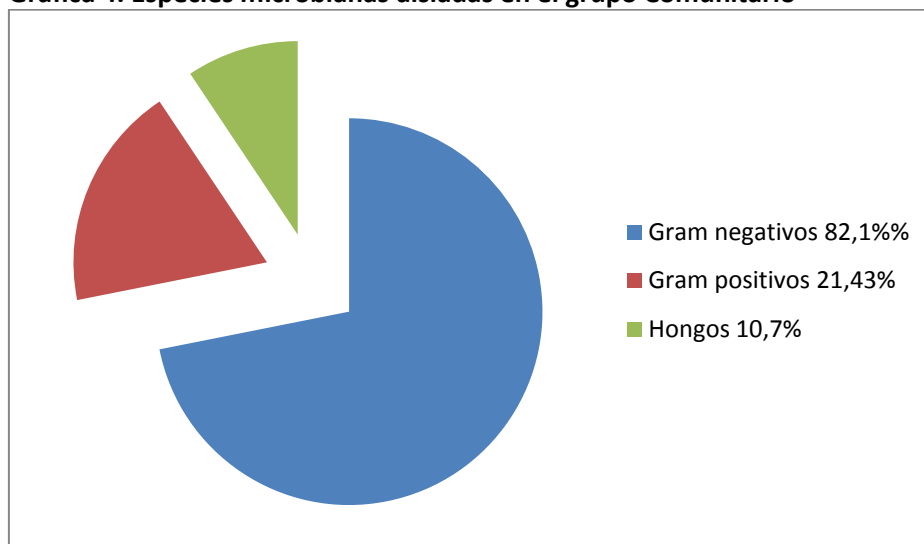
Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total de esa localización anatómica.



### 1.7.2 AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS EN EL GRUPO COMUNITARIO POR ESPECIE Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Las especies microbiológicas aisladas en el grupo Comunitario (28 cultivos positivos) se exponen en la **Gráfica 4**. Los diferentes agentes microbianos están recogidos en la **Tabla 16**. Se aislaron con mayor frecuencia *E. coli*, en un 32,14% de los cultivos positivos, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y flora polimicrobiana en un 17,8%. La localización anatómica de cada uno de los agentes identificados se aprecia en la **Tabla 17**.

**Gráfica 4. Especies microbianas aisladas en el grupo Comunitario**



Valores expresados como porcentaje sobre el total cultivos positivos en el grupo (28)

**Tabla 16. Aislamientos microbiológicos en el grupo Comunitario por especie aislada (28 cultivos positivos)**

<b>Gram negativos</b>	<b>n(%)</b>	<b>Gram positivos</b>	<b>n(%)</b>
<b>Escherichia coli</b>	<b>9 (32,14%)</b>	<b>Clostridium difficile</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>K.pneumoniae</b>	<b>5 (17,8%)</b>	<b>Corynebacterium sp</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>Klebsiella oxytoca</b>	<b>2 (7,14%)</b>	<b>Enterococo faecalis</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>Aeromonas sp</b>	<b>1 (3,6%)</b>	<b>E. aureus MS</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>Bacteroides fragilis</b>	<b>1 (3,6%)</b>	<b>Estafil coagulasa neg</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>E.aerogenes</b>	<b>1 (3,6%)</b>	<b>Estreptococo sp</b>	<b>1 (3,6%)</b>
<b>Enterobacter cloacae</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<b>Hafnia alvei</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<b>P. aeruginosa</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<b>S. maltophila</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<hr/>			
<b>Hongos</b>	<b>n(%)</b>		
<b>Candida albicans</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<b>Candida glabrata</b>	<b>1 (3,6%)</b>		
<b>Candida sp</b>	<b>1 (3,6%)</b>		

Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total de cultivos positivos  
 No se incluyen 5 (17,8%) aislamientos polimicrobianos (1 gastroduodenal, 3 colónicos y 1 apendicular)

**Tabla 17. Aislamientos microbiológicos en el grupo Comunitario según la localización anatómica**

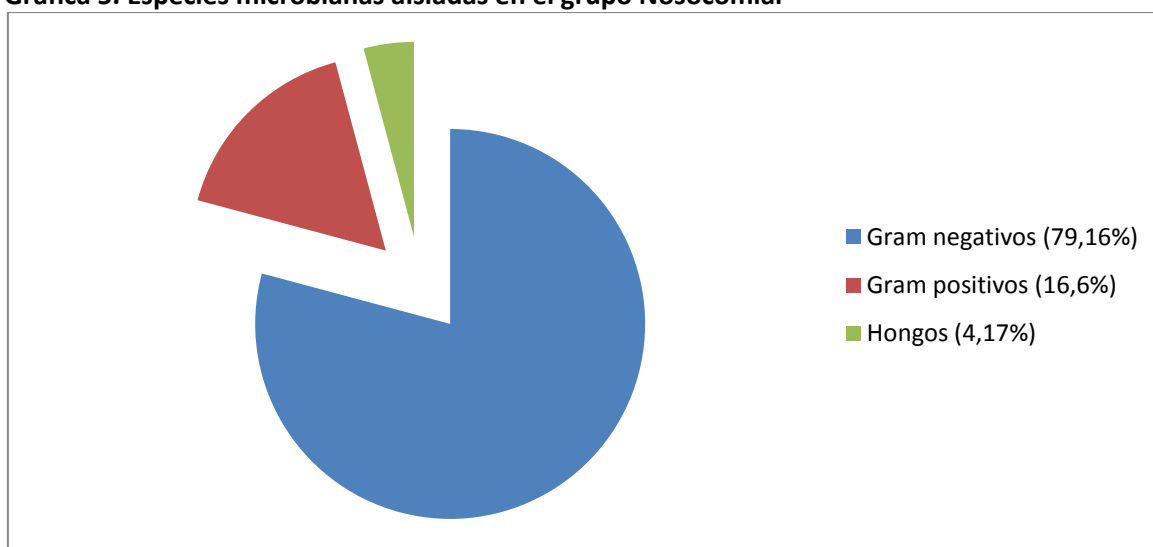
	Localización anatómica				
	Gastroduodenal (n=8)	I.Delgado (n=3)	Colon (n=12)	Apéndice (n=1)	Biliar (n=8)
<b>Gram negativos</b>					
<i>Aeromonas</i> sp					1(12,5%)
<i>Bacteroides fragilis</i>			1(8,34%)		
<i>E.aerogenes</i>		1(33,34%)			
<i>Enterobacter cloacae</i>					1(12,5%)
<i>Escherichia coli</i>		1(33,34%)	6(50%)	1(100%)	1(12,5%)
<i>Hafnia alvei</i>	1(12,5%)				
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1(12,5%)		1(8,34%)		
<i>K.pneumoniae</i>	1(12,5%)		1(8,34%)		3(37,5%)
<i>P. aeruginosa</i>			1(8,34%)		
<i>S. maltophila</i>			1(8,34%)		
<b>Gram positivos</b>					
<i>Clostridium difficile</i>					1(12,5%)
<i>Corynebacterium</i> sp			1(8,34%)		
<i>Enterococo faecalis</i>		1(33,34%)			
<i>E. aureus</i> MS	1(12,5%)				
<i>Estafil coagulasa neg</i>					1(12,5%)
<i>Streptococo</i> sp	1(12,5%)				
<b>Hongos</b>					
<i>Candida albicans</i>	1(12,5%)				
<i>Candida glabrata</i>	1(12,5%)				
<i>Candida</i> sp	1(12,5%)				

Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total de esa localización anatómica

### 1.7.3 AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS EN EL GRUPO NOSOCOMIAL POR ESPECIE Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Las especies microbianas aisladas en el grupo Nosocomial se recogen en la **Gráfica 5**. Los diferentes microorganismos aislados se presentan en la **Tabla 18**. Como puede observarse, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, presente en un 37,5% de los cultivos, seguido de *Enterobacter cloacae* (16,67%). Flora polimicrobiana y *Pseudomonas aeruginosa* se aislaron en un 8,3% de los cultivos, respectivamente. La localización anatómica de cada uno de los agentes identificados se aprecia en la **Tabla 19**.

**Gráfica 5. Especies microbianas aisladas en el grupo Nosocomial**



Valores expresados como porcentajes respecto del total cultivos positivos en el grupo (24)

No se han encontrado diferencias significativas, entre los grupos Comunitario y Nosocomial, en cuanto a la distribución de especies microbianas según la tinción de Gram (comparación de dos proporciones).

**Tabla 18. Aislamientos microbiológicos en el grupo Nosocomial (24 cultivos positivos)**

Gram negativos	n(%)	Gram positivos	n(%)
<i>Escherichia coli</i>	9 (37,5%)	<i>Enterococo faecium</i>	1 (4,17%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (16,67%)	<i>Estafilococo haemolyticus</i>	1 (4,17%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (8,3%)	<i>Estreptococo A,B,C,G</i>	1 (4,17%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (4,17%)	<i>Estreptococo sp</i>	1 (4,17%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (4,17%)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4,17%)		
<i>S. maltophilia</i>	1 (4,17%)		
<b>Hongos</b>	<b>n(%)</b>		
<i>Candida albicans</i>	1 (4,17%)		

Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total de cultivos positivos en el grupo  
No se incluyen 2 (8,3%) aislamientos polimicrobianos (colónicos)

**Tabla 19. Aislamientos microbiológicos en el grupo Nosocomial según la localización anatómica**

	Localización anatómica		
	I.Delgado (n=3)	Colon (n=14)	Biliar (n=7)
<b>Gram negativos</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1(7,14%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>		2(14,28%)	2(28,57%)
<i>Escherichia coli</i>		7(50%)	2(28,57%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>			1(14,28%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1(7,14%)	
<i>P. aeruginosa</i>		2(14,28%)	
<i>S. maltophilia</i>			1(14,28%)
<b>Gram positivos</b>			
<i>Enterococo faecium</i>	1(33,34%)		
<i>Estafilococo haemolyticus</i>	1(33,34%)		
<i>Estreptococo A,B,C,G</i>	1(33,34%)		
<i>Estreptococo sp</i>		1(7,14%)	
<b>Hongos</b>			
<i>Candida albicans</i>			1(14,28%)

Valores expresados como número de aislamientos y porcentaje sobre el total de esa localización anatómica en el grupo

En las localizaciones gastroduodenal y apendicular los aislamientos fueron negativos

## 1.8 RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN LOS GRUPOS COMUNITARIO Y NOSOCOMIAL

Las resistencias a antimicrobianos que se encontraron en el Grupo Comunitario se presentan en la **Tabla 20** y en las **Gráficas 6 y 7**. En los microorganismos Gram negativos aislados encontramos que el 75% fueron resistentes a Ampicilina y el 20% a Amoxicilina y Cefalosporinas de 1ª generación. Las resistencias a Cotrimoxazol se observan en el 15% de los aislamientos y las resistencias a Cefalosporinas de segunda generación ascienden al 10%. Entre los Gram positivos (n=4) encontramos resistencias frente a Eritromicina y Penicilina en el 25% de los aislamientos. En cuanto a los microorganismos anaerobios aislados (n=2), el 100% presentó resistencia a Metronidazol, siendo las resistencias a Clindamicina y Penicilina del 50%.

**Tabla 20. Resistencias a antibióticos en los aislamientos del grupo Comunitario**

	n	%
<b>Gram negativos (n=20)</b>		
Ampicilina	15	75
Amoxicilina	4	20
Amoxicilina/Clavulánico	1	5
Cefalosporinas 1ª generación	4	20
Cefalosporinas 2ª generación	2	10
Cefalosporinas 3ª generación	0	0
Quinolonas	2	2
Cotrimoxazol	3	15
Tobramicina	1	5
<b>Gram positivos (n=4)</b>		
Eritromicina	1	25
Penicilina	1	25
<b>Anaerobios (n=2)</b>		
Metronidazol	2	100
Clindamicina	1	50
Penicilina	1	50

Valores como número de aislamientos con resistencia al antibiótico y porcentaje sobre el total de aislamientos del grupo

Se excluyen los aislamientos de flora polimicrobiana

## Resultados

Las resistencias antibióticas en el grupo Nosocomial se exponen en la **Tabla 21** y las **Gráficas 6 y 7**. Se encontraron resistencias a Ampicilina en el 75% por los aislamientos de Gram negativos, un 50% de resistencias a Cefalosporinas de 1ª, seguido de un 40% y un 35% de resistencias a Amoxicilina y a Cefalosporinas de 2ª generación, respectivamente. Las resistencias a Cefalosporinas de 3ª generación se encontraron en el 25% de los aislamientos y a Quinolonas y Cotrimoxazol en el 20% de los Gram negativos. Encontramos un 5% de resistencias a piperacilina/tazobactam.

Entre los Gram positivos, un 85,7% presentó resistencia a Penicilina y un 57,1% a Ampicilina, Cefalosporinas de 1ª generación y Quinolonas. Se encontró resistencia a Cefalosporinas de 2ª generación en el 42,9% de los aislamientos y resistencias a Gentamicina y Eritromicina en el 28,6% de los casos.

**Tabla 21. Resistencias a antibióticos en los aislamientos del grupo Nosocomial**

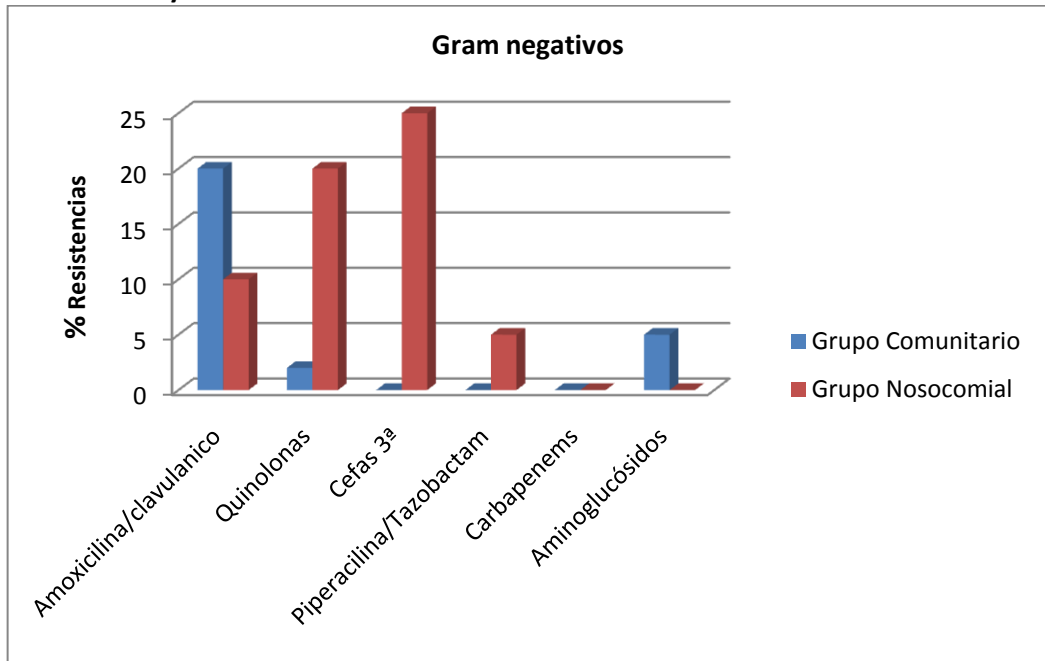
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Gram negativos (n=20)</b>		
Ampicilina	15	75
Amoxicilina	8	40
Amoxicilina/Clavulánico	2	10
Cefalosporinas 1ª generación	10	50
Cefalosporinas 2ª generación	7	35
Cefalosporinas 3ª generación	5	25
Cefalosporinas 4ª generación	3	15
Quinolonas	4	20
Piperacilina/Tazobactam	1	5
Cotrimoxazol	4	20
Tobramicina	0	0
<b>Gram positivos (n=7)</b>		
Penicilina	6	85,7
Ampicilina	4	57,1
Cefalosporinas 1ª generación	4	57,1
Cefalosporinas 2ª generación	3	42,9
Quinolonas	4	57,1
Gentamicina	2	28,6
Eritromicina	2	28,6
Clindamicina	1	14,3
Cotrimoxazol	1	14,3
<b>Anaerobios (n=2)</b>		
Clindamicina	1	50

Valores expresados como número de aislamientos con resistencia al antibiótico y porcentaje sobre el total de aislamientos del grupo

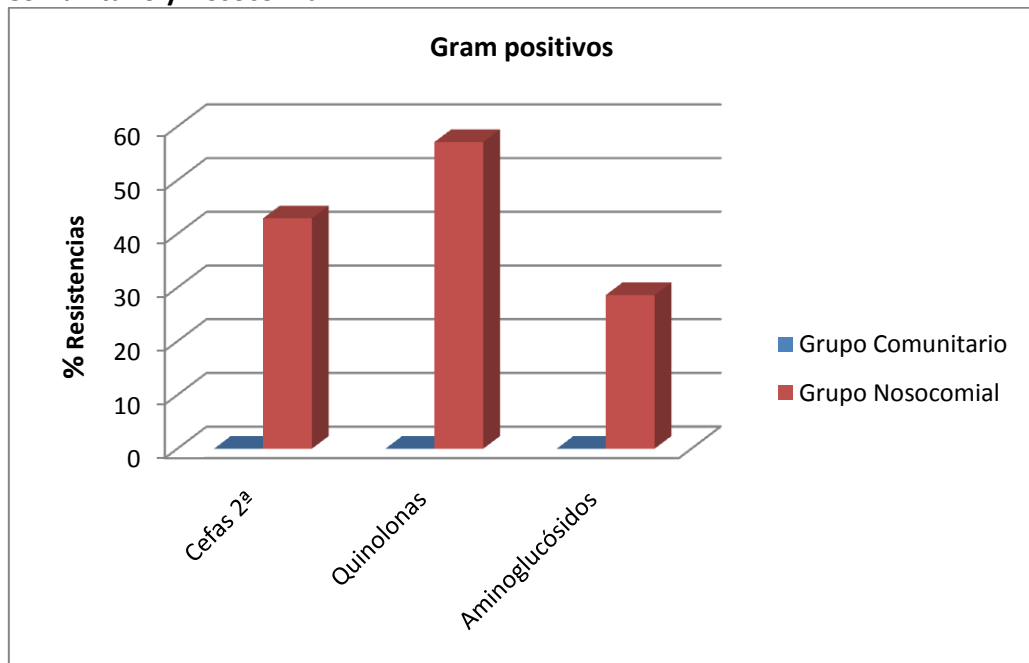
Se excluyen los aislamientos de flora polimicrobiana



**Gráfica 6. Resistencias a antibióticos de los Gram negativos aislados en los grupos Comunitario y Nosocomial.**



**Gráfica 7. Resistencias a antibióticos de los Gram positivos aislados en los grupos Comunitario y Nosocomial.**



## 2. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS ÉXITUS Y SUPERVIVIENTES: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio formados según la evolución de los pacientes: Éxitus y Supervivientes y se analizan los factores que han podido influir en su evolución.

Ambos grupos de estudio, Éxitus y Supervivientes, quedaron formados por 16 y 53 pacientes, como vemos reflejado en la **Tabla 11**.

**Tabla 11. Distribución de los pacientes en los grupos de estudio Éxitus y Supervivientes.**

	n	Porcentaje
Éxitus	16	23,19
Supervivientes	53	76,81
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Valores expresados como número de pacientes (n) y porcentaje sobre el total de la serie.

### 2.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS

La edad media en el grupo Éxitus fue de  $73,88 \pm 10,76$  años y de  $62,25 \pm 16,56$  años en el grupo Supervivientes. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,02$ ). En el estudio de regresión logística binario, la edad fue uno de los factores que más influyó en el pronóstico de los pacientes.

La distribución por sexo según el pronóstico fue: en grupo Éxitus, 9 hombres (56,25%) y 7 mujeres (43,75%) y en grupo Supervivientes, 29 hombres (54,71%) y 24 mujeres (45,28%). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo. (**Tabla 22 y Gráfica 8**).

**Tabla 22. Características generales de los pacientes según la evolución**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Edad (años)</b>	73,88±10,76	62,25±16,56 *
<b>Sexo</b>		
Hombres	9 (56,25%)	29 (54,71%)
Mujeres	7 (43,75%)	24 (45,28%)

Edad expresada como media±DT. Género expresado como n (% del grupo).

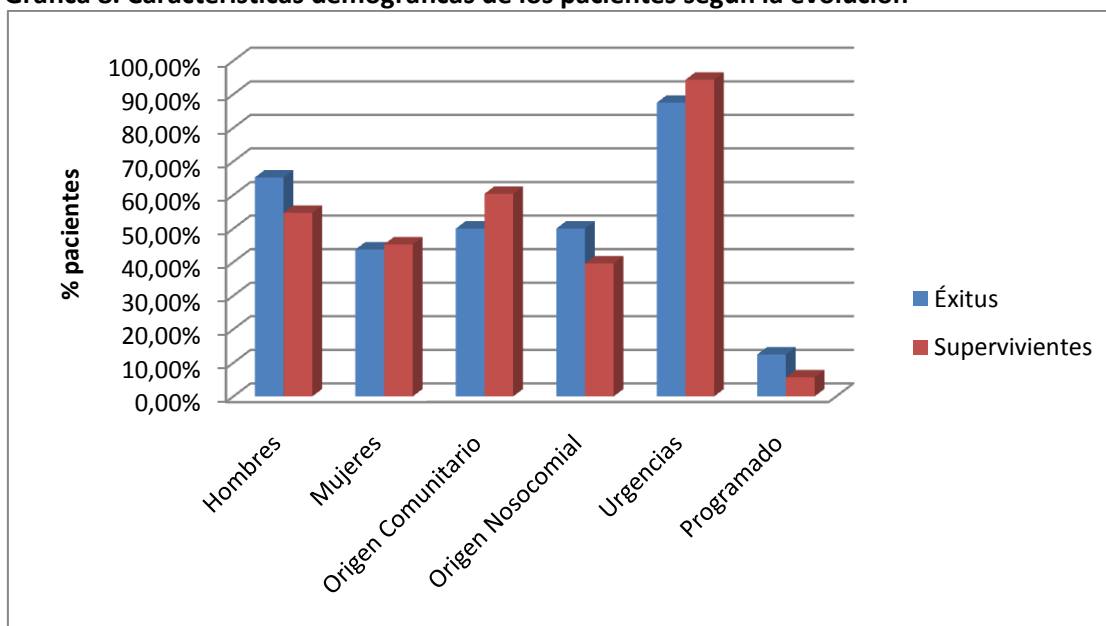
\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,02)

En relación con la supervivencia, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el origen, nosocomial o comunitario, de los pacientes, ni en el carácter, urgente o programado, de la intervención. (Tabla 23 y Gráfica 8).

**Tabla 23. Origen y Procedencia según la evolución**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Origen</b>		
Comunitario	8 (50%)	32 (60,37%)
Nosocomial	8 (50%)	21 (39,62%)
<b>Procedencia</b>		
Urgencias	14 (87,5%)	50 (94,34%)
Programado	2 (12,5%)	3 (5,66%)

Valores expresados como número de casos y porcentaje del grupo

**Gráfica 8. Características demográficas de los pacientes según la evolución**

En cuanto a los antecedentes personales evaluados (hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, necesidad de hemodiálisis previa al ingreso, EPOC, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, cirrosis y hábito enólico) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre éxitus y supervivientes en cuanto a la insuficiencia renal previa y la necesidad de hemodiálisis, con una  $p < 0,02$  (corrección de Yates), asociándose la presencia de IRC previa y la necesidad de hemodiálisis con una mayor mortalidad. (Tabla 24).

**Tabla 24. Antecedentes personales según la evolución**

Antecedentes	Éxitus (n=16)	Supervivientes (n=53)
EPOC	3 (18,75%)	6 (11,32%)
HTA	7 (43,75%)	27 (50,94%)
DM	1 (6,25%)	16 (30,18%)
CPI	0	3 (5,66%)
ICC	1 (6,25%)	3 (5,66%)
IRC	5 (31,25%)	3 (5,66%) *
IRC-HD	3 (18,75%)	0 *
Cirrosis	0	2 (3,77%)
Hábito enólico	1 (6,25%)	3 (5,66%)

Valores expresados como número de casos y porcentaje del total de cada grupo.

\*: Diferencia estadísticamente significativa (corrección de Yates) entre ambos grupos ( $p < 0,02$ )

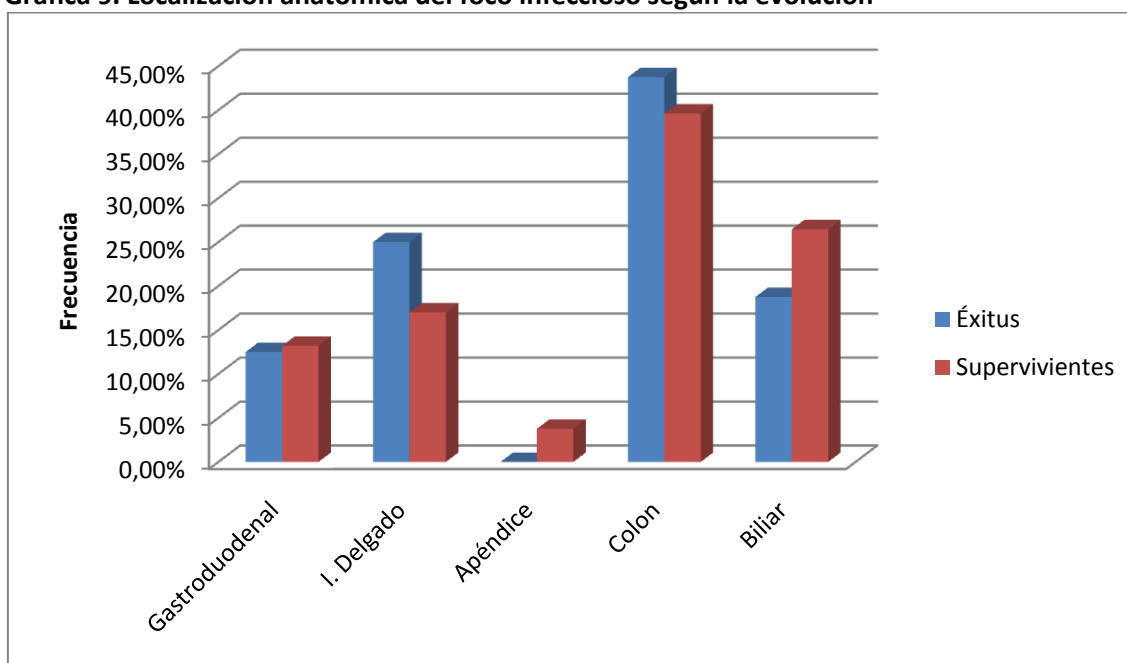
## 2.2 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL FOCO INFECCIOSO INTRAABDOMINAL Y HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS

La localización anatómica del foco infeccioso, es decir, el punto de pérdida de la integridad intestinal se refleja en la **Tabla 25** y **Gráfica 9**. En ambos grupos la ruptura del colon fue la más frecuente, seguida de la de intestino delgado. En nuestra serie, cuando el foco fue biliar, la mayor parte de los pacientes sobrevivieron, concretamente 14 frente a 3. Sólo 2 pacientes de nuestra serie sufrieron una sepsis grave como consecuencia de una apendicitis y ambos sobrevivieron. Por último, prácticamente la misma proporción tuvo una sepsis con origen en estómago o duodeno. No se ha encontrado que la localización anatómica influya significativamente en el pronóstico de los pacientes.

**Tabla 25. Localización anatómica del foco infeccioso intraabdominal.**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Gastroduodenal</b>	2 (12,5%)	7 (13,2%)
<b>I. Delgado</b>	4 (25%)	9 (17%)
<b>Apéndice</b>	0	2 (3,77%)
<b>Colon</b>	7 (43,75%)	21 (39,62%)
<b>Biliar</b>	3 (18,75%)	14 (26,46%)

Valores expresados como número de casos y porcentaje dentro del grupo.

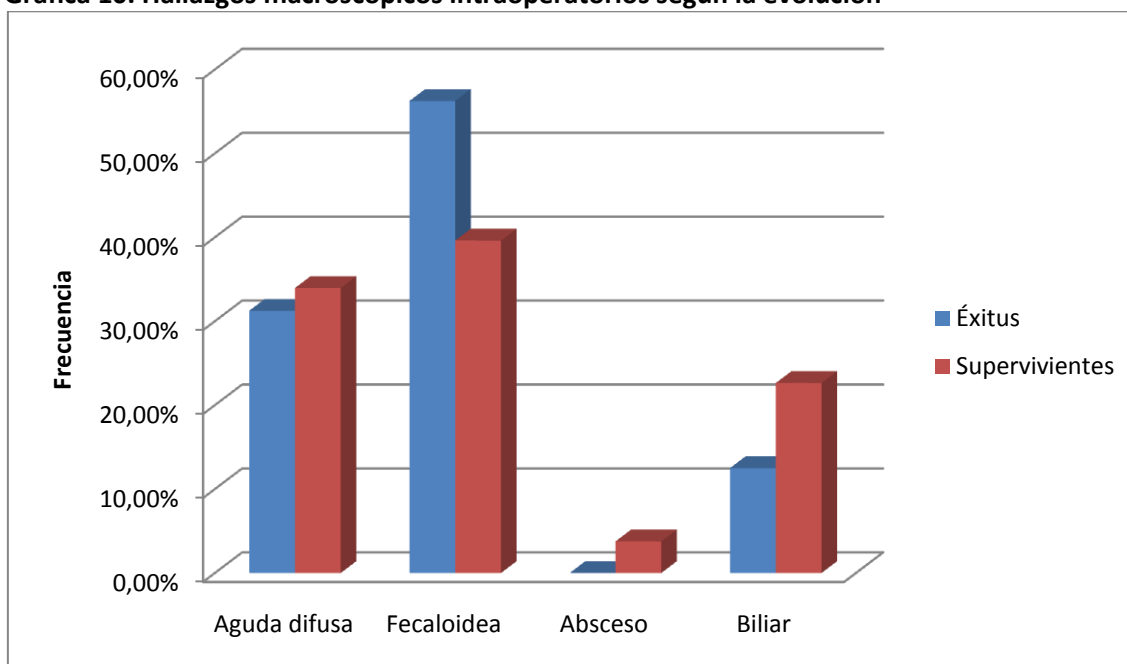
**Gráfica 9. Localización anatómica del foco infeccioso según la evolución**

En cuanto a los hallazgos macroscópicos encontrados por el cirujano al abrir la cavidad abdominal, en la mayor parte de los casos (43,47%), sobre todo en el grupo de los que fallecieron, se encontró contenido fecaloideo. La proporción de los pacientes del grupo supervivientes que presentó contenido biliar (22,64%) fue superior a la del grupo éxito (12,5%). Aproximadamente en una tercera parte de los casos en ambos grupos se encontró material purulento. No encontramos que el contenido influyera en el pronóstico de los pacientes. Los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 26** y en la **Gráfica 10**.

**Tabla 26. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Aguda difusa</b>	5 (31,25%)	18 (33,96%)
<b>Fecaloidea</b>	9 (56,25%)	21 (39,62%)
<b>Absceso</b>	0	2 (3,77%)
<b>Biliar</b>	2 (12,5%)	12 (22,64%)

Valores expresados como número de casos y porcentaje dentro del grupo.

**Gráfica 10. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios según la evolución**

### 2.3 ESTANCIA MEDIA Y ESCALAS DE GRAVEDAD DE LOS PACIENTES AL INGRESO

La estancia media en la Unidad fue de 20,19 días para los Éxitos y de 19,85 días para los Supervivientes (**Tabla 27**). No podemos decir que existan diferencias significativas entre los días de estancia entre ambos grupos.

**Tabla 27. Estancia media en la Unidad de Reanimación**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Estancia media (días)</b>	20,19±13,62	19,85±24,83

Valores expresados como media±DT

## Resultados

La puntuación APACHE II media fue significativamente mayor en el grupo Éxitus (21,5±6,01 puntos) que en el grupo Supervivientes (14,9±5,31) ( $p<0,00001$ ). Los resultados se expresan en la **Tabla 28**.

**Tabla 28. Puntuación APACHE II al ingreso según la evolución**

	Éxitus (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>APACHE II (puntos)</b>	21,5±6,01	14,9±5,31*

Valores expresados como media±DT

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p<0,00001$ ).

Los pacientes que fueron Éxitus tuvieron una puntuación media en la escala ASA de 2,75 puntos, mientras que en los Supervivientes fue de 2,25. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística (**Tabla 29**). Tampoco se han encontrado diferencias significativas según el grupo ASA, pero sí las encontramos al agrupar ASA I y II por un lado y ASA III y IV por el otro, asociándose un ASA menor con supervivencia y un ASA mayor con éxitus ( $p<0,05$ ). (**Tabla 29** y **Gráficas 11** y **12**).

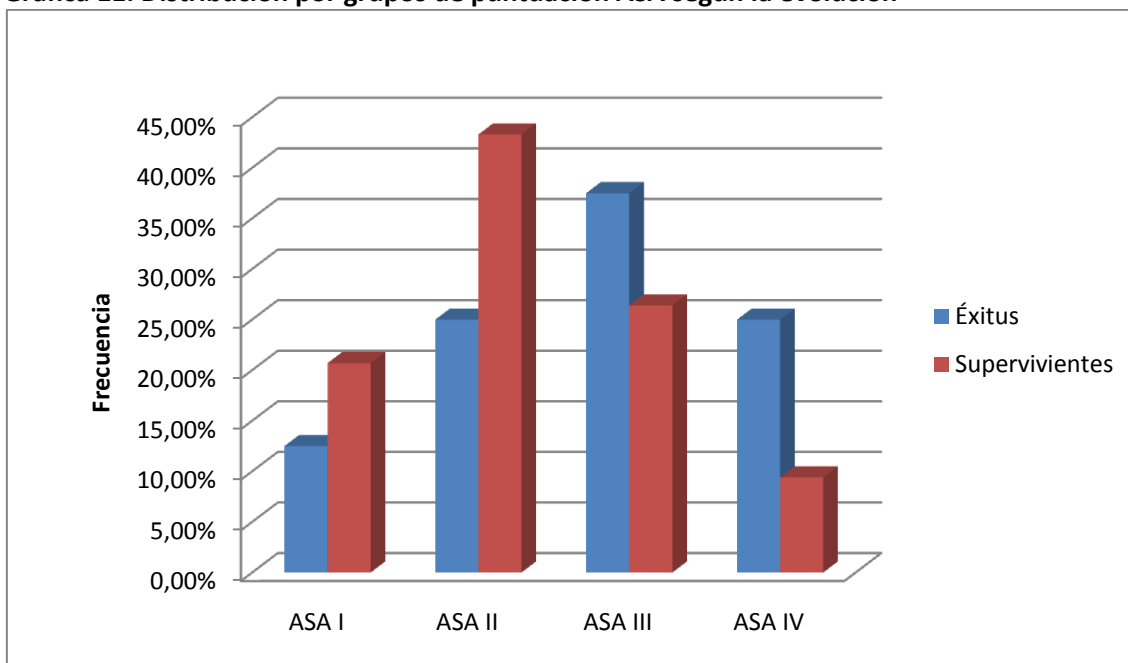
**Tabla 29. Puntuación ASA al ingreso y distribución por grupo según la evolución.**

Puntuación ASA al ingreso	Éxitus (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>Media</b>	2,75±1	2,25±0.9
<b>ASA I</b>	2 (12,5%)	11 (20,7%)
<b>ASA II</b>	4 (25%)	23 (43,4%)
<b>ASA III</b>	6 (37,5%)	14 (26,4%)
<b>ASA IV</b>	4 (25%)	5 (9,4%)
<b>ASA I + II</b>	6 (37,5%)	34(64,15%)*
<b>ASA III + IV</b>	10(62,5%)*	19 (35,85%)

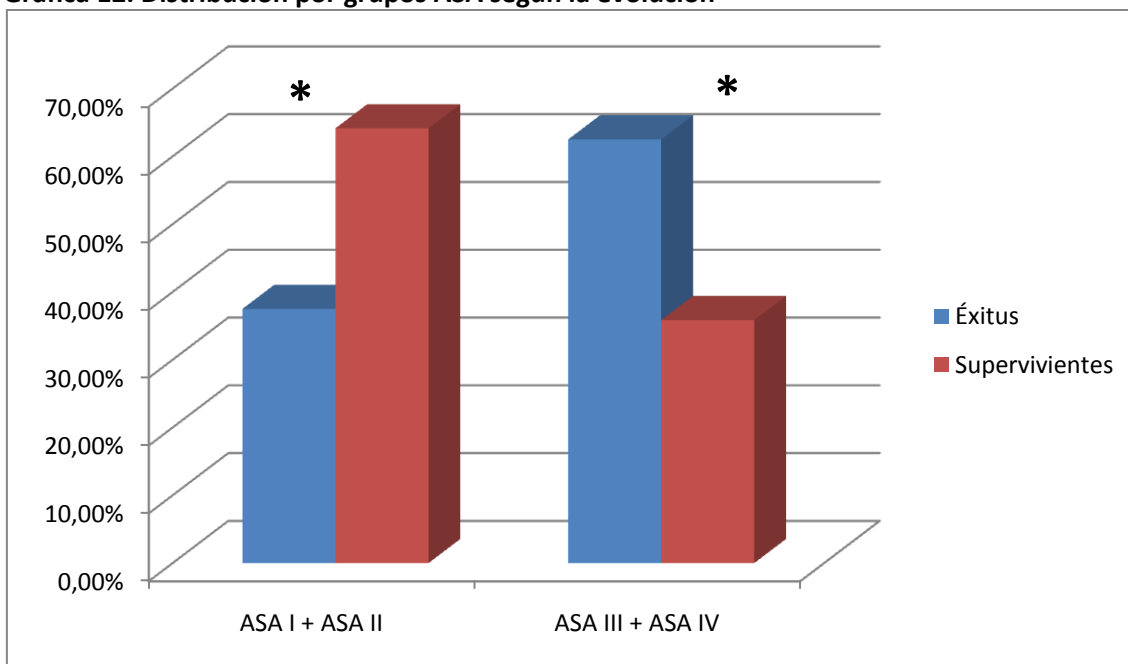
Valores ASA expresados como media±DT y número de casos y porcentaje referido al grupo.

\*: Diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) entre ambos grupos

Gráfica 11. Distribución por grupos de puntuación ASA según la evolución



Gráfica 12. Distribución por grupos ASA según la evolución



\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambas agrupaciones ( $p < 0,05$ )

Al ingreso, la puntuación media de la escala SOFA entre los Supervivientes fue de 6,26 puntos y de 7,13 en los Éxitos. La diferencia entre ambos grupos no alcanzó significación estadística. (Tabla 31).



La frecuencia del fallo/disfunción de los distintos órganos o sistemas observada en los grupos Supervivientes y Éxitus queda reflejada en la **Tabla 30**. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la frecuencia de aparición del fallo respiratorio, con un 93,75% de los casos en el grupo Éxitus, frente a un 58,49% en el grupo Supervivientes ( $\chi^2_{exp}=6,876$ ,  $p<0,01$ ).

**Tabla 30. Afectación de órganos al ingreso por grupos según la evolución**

Sistemas	Éxitus (n=16)	Supervivientes (n=53)
Cardiovascular	12(75%)	34(64,15%)
Respiratorio	15(93,75%)*	31(58,49%)*
Renal	6(37,5%)	11(20,75%)
Hepático	3(18,75%)	9(16,98%)
Hematológico	0	6(11,32%)

Valores expresados como n(%)

\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p<0,01$ )

Por sistemas, ambos grupos presentaron una puntuación según la escala SOFA similar para el sistema cardiovascular, por lo que no se encontraron diferencias significativas. Para el aparato renal, la puntuación en el grupo Éxitus fue de 1,19 puntos y en el grupo Supervivientes fue de 0,7. Esta diferencia fue cercana a la significación estadística. En cuanto al aparato respiratorio, el grupo Éxitus tuvo una puntuación media de 2,5 puntos frente a 2,02 en el grupo Supervivientes. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ). En la función hepática, 0,75 puntos en el grupo Éxitus y 0,62 en el grupo Supervivientes, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En el sistema hematológico también obtuvimos resultados similares: 0,31 puntos en los Éxitus y 0,34 en los Supervivientes, sin encontrar diferencias significativas. (**Tabla 31**).

En cuanto al número de órganos disfuncionantes al ingreso encontramos diferencias estadísticamente significativas. Si consideramos la disfunción como una puntuación mayor o igual a 2 en la escala SOFA[127], los Supervivientes presentaron  $1,6\pm 1,1$

órganos disfuncionantes, mientras que los Éxitus presentaban  $2,25\pm 0,7$  órganos disfuncionantes de media. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,02$ ). (Tabla 31).

**Tabla 31. SOFA por órganos y disfunción de órganos al ingreso según la evolución**

	Destino	
	Éxitus(n=16) (23,18%)	Supervivientes(n=53) (76,81%)
<b>SOFA al ingreso (puntos)</b>	7,13±2,68	6,26±3,17
<b>SOFA por órganos al ingreso (puntos)</b>		
Cardiovascular	2,93±1,77	2,78±1,62
Renal	1,19±1,22	0,7±0,99 $\tau$
Respiratorio	2,5±0,73	2,02±1,01 *
Hepático	0,75±1,05	0,62±1,03
Hematológico	0,31±0,48	0,34±0,68
<b>Número fallo de órganos</b>	2,25±0,7	1,6±1,1 #

Valores expresados como media±DT

$\tau$  Tendencia a diferencia entre ambos grupos(sin significación estadística)

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ )

# Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,02$ ).

## 2.4 ANTIBIOTERAPIA PREVIA Y ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

En 7 pacientes del grupo Éxitus (43,75% del total del grupo) y 20 del grupo Supervivientes (37,73%) se habían usado antibióticos antes del desarrollo de la sepsis grave de origen abdominal. No encontramos que éste fuera un factor que influyera en la mortalidad.

Tanto en los supervivientes como en los fallecidos (50,94% y 43,75%) el antibiótico más usado fue la piperacilina/tazobactam, seguido de carbapenems y cefalosporinas. En último lugar quedan las quinolonas, que no fueron usadas en ninguno de los pacientes fallecidos pero sí en 2 de los supervivientes. En un 18,75% de los pacientes fallecidos ( $n=3$ ) y en un 5,66% de los supervivientes ( $n=3$ ) se asoció fluconazol. Los

aminoglucósidos se usaron en asociación en un 12,5% de los pacientes fallecidos (n=2) y en un 15,09% de los supervivientes (n=8). Se amplió cobertura con glicopéptidos o linezolid en un 12,5% de los pacientes fallecidos (n=2) y en un 7,54% de los supervivientes (n=4), como se aprecia en la **Tabla 32**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de antibióticos entre los dos grupos, ni que éstos influyeran de ninguna forma en el pronóstico de los pacientes.

**Tabla 32. Antibioterapia previa y antibioterapia empírica según la evolución**

	Éxito (n=16)	Supervivientes (n=53)
<b>ATB empírico</b>		
Piperacilina/Tazobactam	7 (43,75%)	27 (50,94%)
Carbapenems	4 (25%)	12 (22,64%)
Cefalosporinas	3 (18,75%)	8 (15,09%)
Quinolonas	0 (0%)	4 (7,54%)
Otros	2 (12,5%)	2 (3,77%)
<b>Asociaciones</b>		
Fluconazol	3 (18,75%)	3 (5,66%)
Aminoglucósidos	2 (12,5%)	8 (15,09%)
Cobertura de Gram+	2 (12,5%)	4 (7,54%)
<b>Uso previo de antibióticos</b>	<b>7 (43,75%)</b>	<b>20 (37,73%)</b>

Valores expresados como número y porcentaje dentro de cada grupo.

## 2.5 AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y PRONÓSTICO

Como se observa en la **Tabla 33** y en la **Gráfica 13** encontramos cultivos positivos casi el 77% de los Éxitus y en el 79,24% de los Supervivientes. La proporción de aislamientos de microorganismos Gram negativos fue similar en ambos grupos. El aislamiento de Gram positivos fue del 21,42% en el grupo Supervivientes frente a un 10% en el grupo Éxitus. En el grupo Supervivientes se encontró un 9,5% de aislamientos de hongos frente a un 0% en el grupo Éxitus. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún apartado de los aislamientos microbiológicos entre ambos grupos.

No encontramos que la positividad de los cultivos influyera en la mortalidad, tampoco encontramos diferencias entre Éxitus y Supervivientes en cuanto a la distribución de especies microbianas según la tinción de Gram (comparación de dos proporciones).

**Tabla 33. Positividad de cultivos y naturaleza de los aislamientos según la evolución**

	<b>Éxitus (13 cultivos)</b>	<b>Supervivientes (53 cultivos)</b>
<b>Cultivos positivos</b>	10 (76,9%)	42 (79,24%)
<b>Aislamientos</b>		
Gram+	1 (10%)	9 (21,42%)
Gram-	8 (80%)	34 (81%)
Hongos	0 (0%)	4 (9,5%)

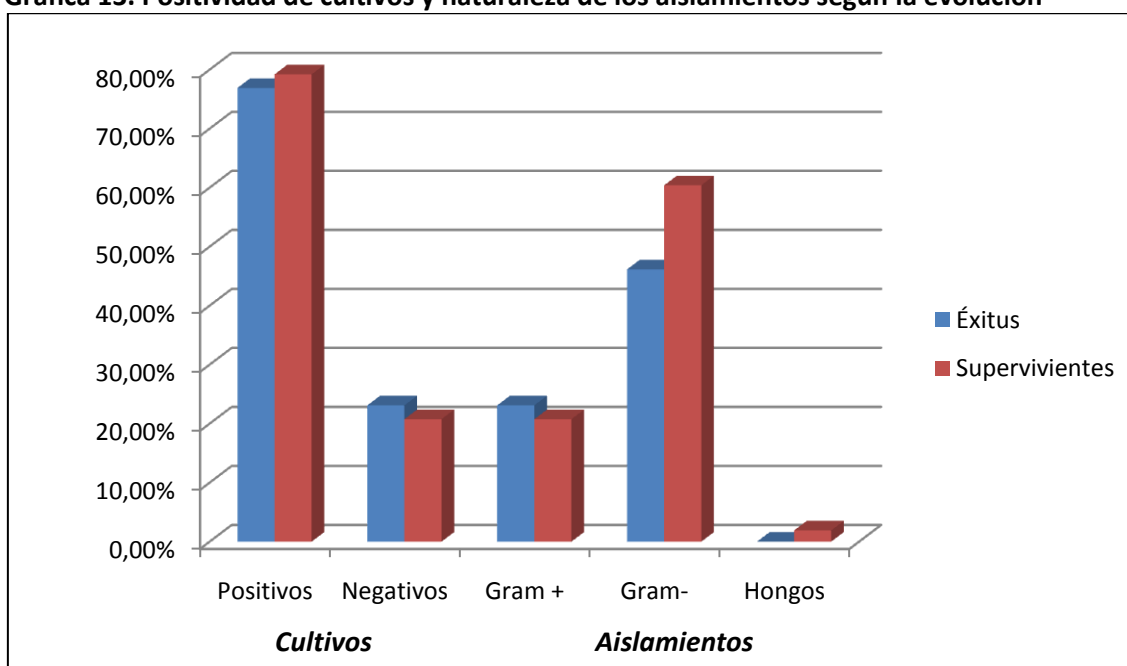
No se extrajeron cultivos en 3 pacientes que fueron éxitus.

Se obtuvo flora polimicrobiana en 1 paciente del grupo Éxitus y en 6 pacientes del grupo Supervivientes.

Valores expresados como número y porcentaje dentro de cada grupo y con respecto del número de cultivos extraídos.

En la distribución por tinción Gram, el porcentaje se ha calculado con respecto del número de cultivos positivos.

**Gráfica 13. Positividad de cultivos y naturaleza de los aislamientos según la evolución**



## 2.6 ANÁLISIS DE LA DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS DURANTE LA ESTANCIA EN LA UNIDAD. SOFA EVOLUTIVO

En la **Tabla 34** y en la **Gráfica 14** se muestran los valores de la escala SOFA al ingreso y en los días 3º y 7º de observación, así como las diferencias entre los días 1º y 3º, 3º y 7º y 1º y 7º.

**Tabla 34. Valores de la escala SOFA en los distintos momentos de observación y su dinámica según la evolución**

	Evolución			
	Éxito(n=16) (23,19%)		Supervivientes(n=53) (76,81%)	
	(ic)		(ic)	
<b>SOFA al ingreso</b> (puntos)	7,13±2,68		6,26±3,17	
<b>SOFA día3</b> (puntos)	7,5±3,05	(5,8;9,2)	4,88±3,54	(3,88;5,88) *
<b>SOFA día7</b> (puntos)	8,73±2,71	(7,23;10,23)	3,19±3,34	(2,25;4,13) **
<b>SOFA 1-3</b> (puntos)	+0,37±3,38		-1,37±2,05	
<b>SOFA 3-7</b> (puntos)	+1,4±2,26		-1,73±2,49 **	
<b>SOFA 1-7</b> (puntos)	+1,26±2,84		-3,09±2,65 **	

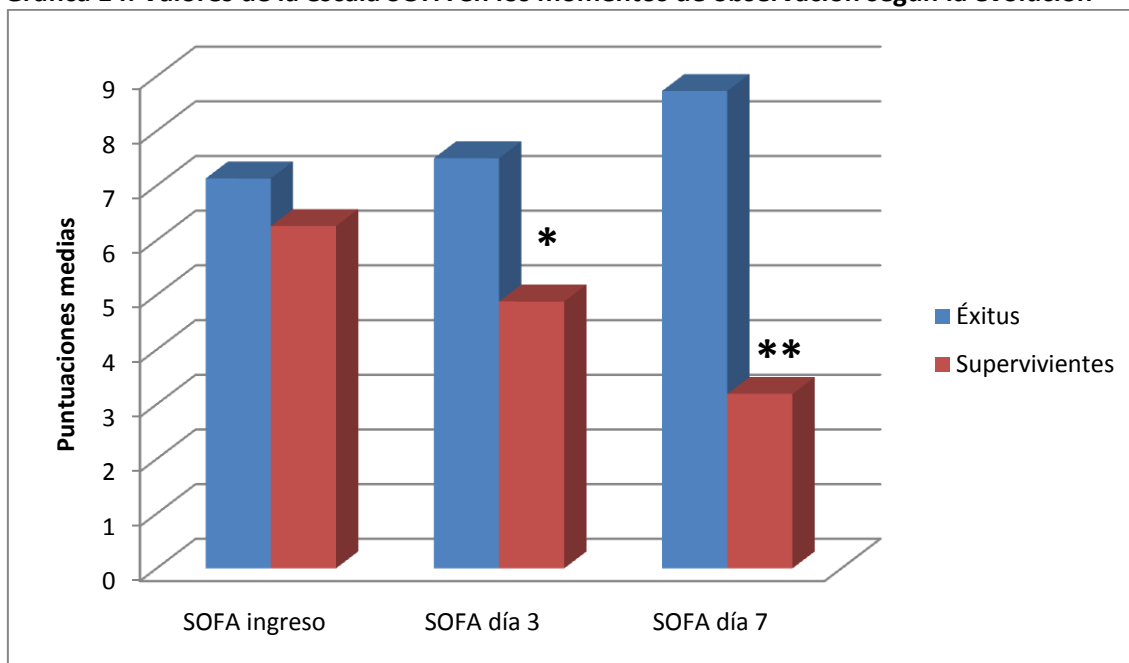
Valores expresados como media±DT

**SOFA 1-3:** diferencia entre la puntuación del día 1 y día 3. **SOFA 3-7:** diferencia entre las puntuaciones del día 3 y del 7. **SOFA 1-7:** diferencia entre las puntuaciones del día 1 y del 7.

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,01).

\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,00001)

Intervalos de confianza (ic) para un nivel de confianza del 95%

**Gráfica 14. Valores de la escala SOFA en los momentos de observación según la evolución**

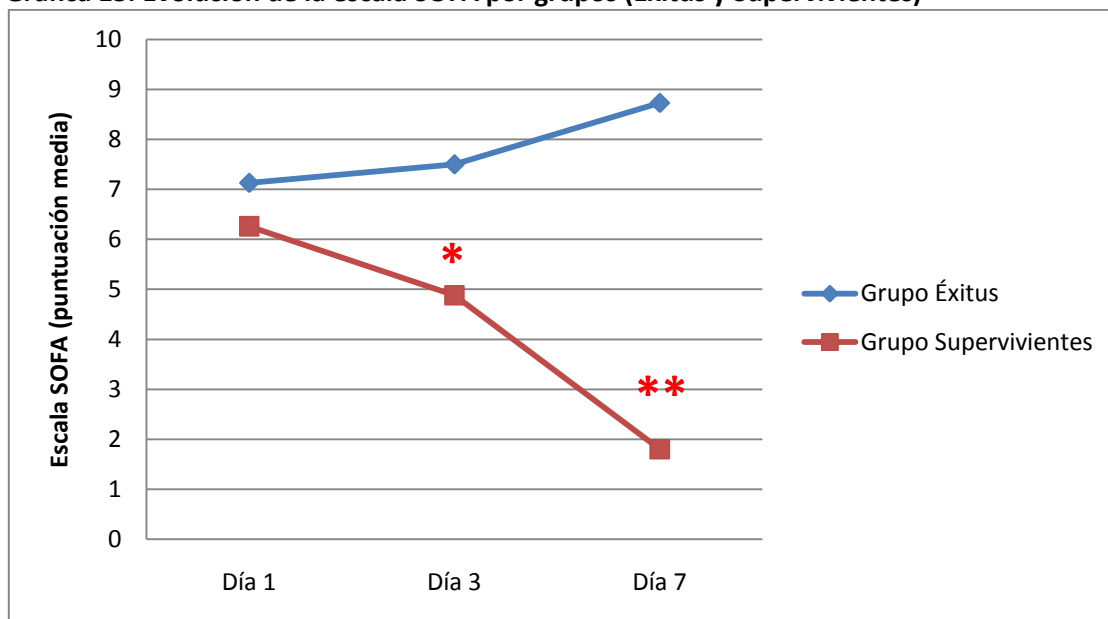
\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,01$ )

\*\* : Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,00001$ )

Al ingreso, la puntuación SOFA media entre los Supervivientes fue de 6,26 puntos y entre los Éxitus de 7,13 puntos. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en este momento.

Sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en la evolución de esta escala entre los grupos Supervivientes y Éxitus. En los Supervivientes la tendencia fue a disminuir a lo largo del tiempo de observación mientras que en los pacientes del grupo Éxitus la tendencia de esta puntuación fue a aumentar. También encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su evolución entre Supervivientes y Éxitus, tanto entre los días 3<sup>o</sup> y 7<sup>o</sup>, como entre los días 1<sup>o</sup> y 7<sup>o</sup> ( $p < 0,00001$ ). (Gráfica 15).

En el estudio de regresión logística binario la dinámica de la escala SOFA entre los días 1<sup>o</sup> y 7<sup>o</sup> es el elemento que mejor identifica el pronóstico de los pacientes afectados de sepsis grave de origen abdominal.

**Gráfica 15. Evolución de la escala SOFA por grupos (Éxitus y Supervivientes)**

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,01$ ).

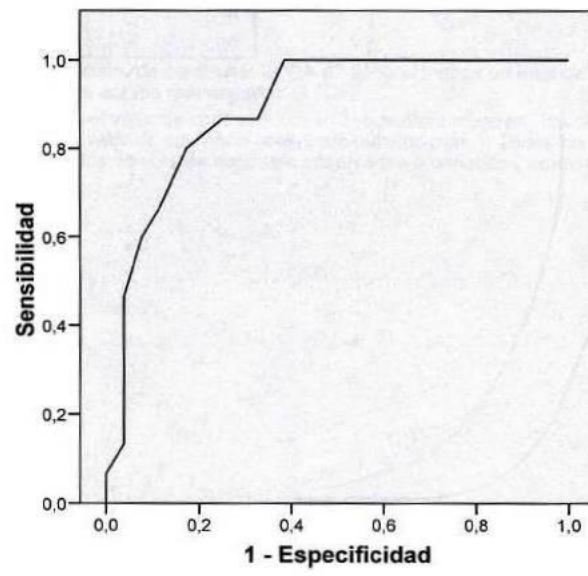
\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,00001$ ).

En el análisis factorial, uno de los factores que más se relaciona con el pronóstico es la puntuación de la escala SOFA el día 7 de observación, momento en el que sus valores fueron de 8,73 puntos para los Éxitus y de 3,19 para los Supervivientes ( $p < 0,00001$ ).

El área bajo la curva (AUC-ROC) para la escala SOFA el día 7 es de 0,89, lo que supone una efectividad de un 89,1% para detectar mortalidad. (**Gráfica 16**).

Establecimos un punto de corte para la SOFA escala de 7,5 puntos. Valores superiores identificarían mortalidad con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 92,3%.

Gráfica 16. Curva ROC de la escala SOFA en el día 7 de observación





### 3. FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL

En el análisis factorial, el elemento que más caracteriza a los pacientes afectados de sepsis grave de origen abdominal es el estado de la función renal tanto al ingreso como en los días 3 y 7 de observación. Por ello la hemos analizado de forma separada.

En la **Tabla 35** se refleja el comportamiento de la función renal por grupos, Éxitus y Supervivientes, en dichos momentos.

**Tabla 35. Función renal según la evolución**

	Evolución	
	Grupo Éxitus(n=16) (23,19%)	Grupo Supervivientes(n=53) (76,81%)
<b>SOFarenal-d1</b> (puntos)	1,19±1,22	0,7±0,99
<b>SOFarenal-d3</b> (puntos)	1,81±1,22	0,82±1,16 #
<b>SOFarenal-d7</b> (puntos)	2,2±1,3	0,66±1,1 ##
<b>Disfunción renal-d1</b>	6 (37,5%)	11 (20,75%)
<b>Disfunción renal-d3</b>	9 (56,25%)	11 (20,75%) *
<b>Disfunción renal-d7</b>	10 (62,5%)	8 (15,09%) **

Valores Disfunción renal expresados como n(%)

Valores SOFArenal expresados como media±DT

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,02$ )

\*\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0,02$ )

# Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0,005$ )

## Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,00001$ )

Encontramos que la disfunción renal al ingreso, considerada como una puntuación de la escala SOFA-renal mayor o igual a 2 puntos, fue de un 20,75% en los Supervivientes y de un 37,5% en los Éxitus, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El día 3º de observación fue de un 20,75% en los Supervivientes y del 56,25% en los Éxitus, siendo estadísticamente significativa la diferencia ( $p < 0,02$ ). De igual modo, la diferencia observada en el día 7º de observación entre los dos grupos: Supervivientes (15,09%) y Éxitus (63,5%), fue estadísticamente significativa ( $p < 0,02$ ).

Las puntuaciones de la escala SOFA-renal medias el día 3º fueron diferentes significativamente según la evolución. En los Supervivientes se obtuvo una puntuación de 0,82±1,16 puntos, frente a los 1,81±1,22 puntos en los Éxitus. Esta diferencia fue

estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ). Las puntuaciones en el día 7º también fueron distintas entre los dos grupos: Supervivientes ( $0,66 \pm 1,1$  puntos) y Éxitus ( $2,2 \pm 1,3$  puntos) y esta diferencia tuvo, igualmente, significación estadística ( $p < 0,00001$ ).



#### 4. PROTEÍNA C REACTIVA EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL

Los valores de Proteína C reactiva (PCR) se recogen en la **Tabla 36**. En la Serie Global se observan valores medios de PCR superiores a los valores normales (<0,5mg/dL) tanto al ingreso como a lo largo de todo el periodo de observación.

Por grupos, encontramos que, al ingreso, el grupo Éxitus presenta niveles de este marcador ligeramente inferiores al grupo Supervivientes. Esta tendencia se invierte en los días 3º y 7º. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ningún momento. (**Tabla 36**).

**Tabla 36. Valores de PCR totales y por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los diferentes momentos del estudio.**

	Serie Global (n=69)	Grupo Éxitus (n=16)	Grupo Supervivientes (n=53)
PCR día 1 (mg/dL)	25,91±14,41	24,27±19,81	26,29±13,18
PCR día 3 (mg/dL)	29,32±13,40	34,10±14,22	28,19±13,16
PCR día 7 (mg/dL)	15,79±7,98	20,21±9,12	14,75±7,46

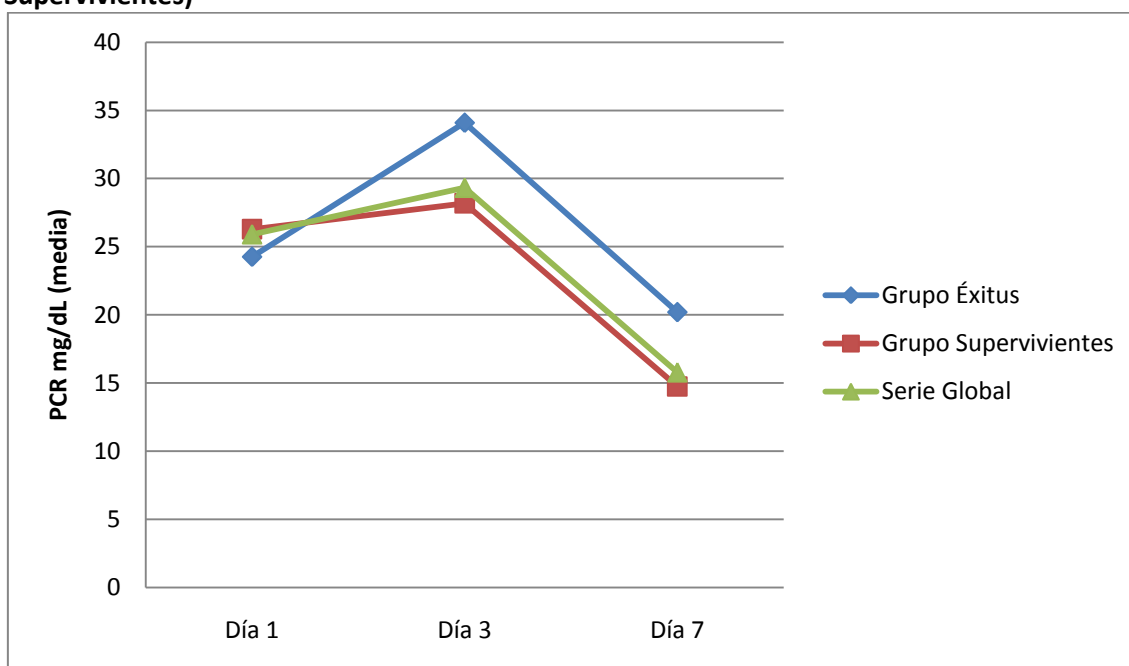
Valores expresados como media ± DT

La evolución de este marcador a lo largo del tiempo de estudio se refleja en la **Tabla 37** y en la **Gráfica 17**.

**Tabla 37. Incrementos medios de Proteína C reactiva por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los diferentes momentos del estudio**

	Grupo Éxitus (n=16)	Grupo Supervivientes (n=53)
PCR Día 1-3 (mg/dL)	↑9,03	↓0,07
PCR Día 3-7 (mg/dL)	↓4,51	↓11,44
PCR Día 1-7 (mg/dL)	↓11,86	↓13,78

Valores expresados como media.

**Gráfica 17. Evolución de la proteína C reactiva en Serie Global y por Grupos (Éxitus y Supervivientes)**

Entre los días 1º y 3º de observación, la PCR presenta una evolución diferente en los grupos Éxitus y Supervivientes. En el grupo Éxitus observamos una tendencia a aumentar, con un incremento medio de 9,03mg/dL, mientras que en el grupo Supervivientes la tendencia es a disminuir (descenso medio de 0,07mg/dL). Esta diferencia entre grupos no resultó estadísticamente significativa. Entre los días 3º y 7º la tendencia del marcador es a disminuir en ambos grupos, con un descenso medio en el grupo Éxitus de 4,51mg/mL y de 11,44mg/dL en el grupo Supervivientes, sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística.

Entre los días 1º y 7º la tendencia global del marcador es a disminuir en ambos grupos. En el grupo Éxitus hay una disminución media de 11,86mg/dL. En el grupo Supervivientes, la disminución entre los días 1º y 7º fue de 13,78mg/dL de media. Tampoco encontramos que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

## 5. CARACTERÍSTICAS DE LA PROCALCITONINA EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL

Los valores de la procalcitonina (PCT) tanto en la serie Global como en los grupos Éxitus y Supervivientes, se muestran en la **Tabla 38** y en la **Gráfica 18**. Los valores obtenidos al ingreso oscilan entre 0,15-156,9ng/mL en el grupo Supervivientes y entre 0,33-123,1ng/mL en el grupo Éxitus. Los rangos intercuartil de cada grupo son 3,09-36,88ng/mL en el grupo Supervivientes y 0,93-12,35ng/mL en el grupo Éxitus.

Los valores de procalcitonina se encuentran muy elevados con respecto a los considerados normales (en nuestro hospital <0,05ng/mL) en nuestra serie de pacientes, en cualquier momento de observación. En la serie Global encontramos valores de 26,18 ng/mL de media en el primer día de ingreso, mientras que en los grupos Éxitus y Supervivientes son de 14,93 y 29,22 ng/mL, respectivamente.

Encontramos que los valores al ingreso en el grupo Éxitus son significativamente menores que los del grupo Supervivientes ( $p < 0,05$ ). Esta diferencia se mantiene en el día 3 del ingreso y se invierte en el día 7, cuando pasan a ser significativamente mayores ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 38. Valores de Procalcitonina totales y por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los distintos momentos del estudio**

	<b>Serie Global (n=69)</b>	<b>Grupo Éxitus (n=16)</b>	<b>Grupo Supervivientes (n=53)</b>
<b>PCT Día 1</b> (ng/mL)	26,18	14,93	29,22*
<b>PCT Día 3</b> (ng/mL)	19,71#	16,23 $\alpha$	20,65*#
<b>PCT Día 7</b> (ng/mL)	5,53 $\emptyset$	12,88	3,54* $\delta$

Valores expresados como media

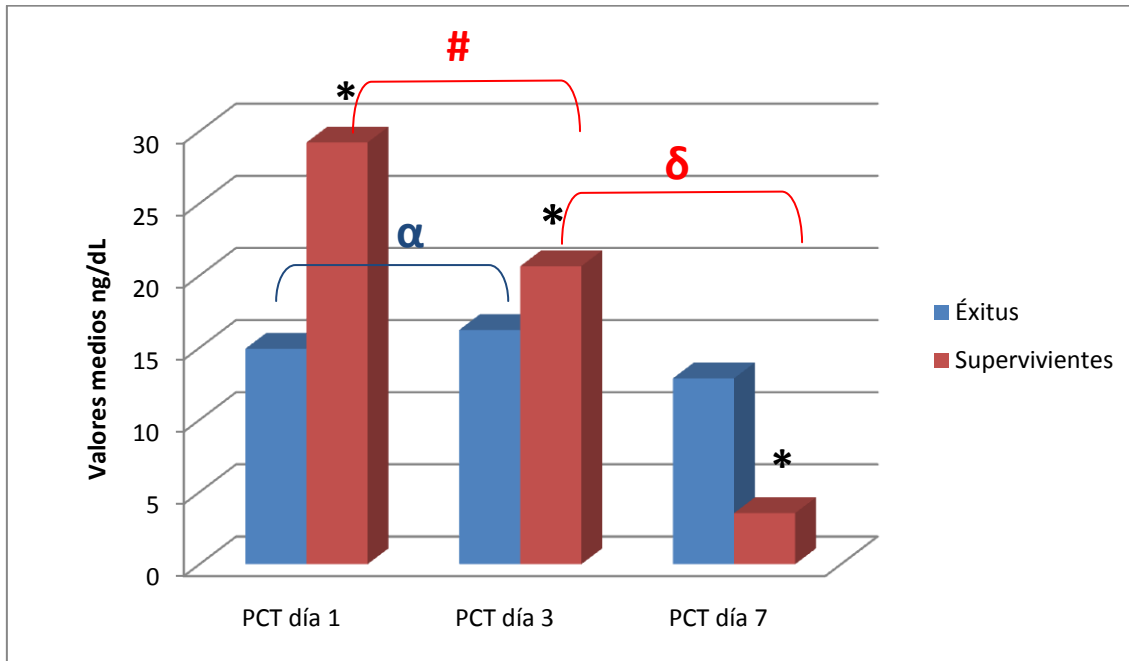
\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ )

# Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,02$ )

$\emptyset$  Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,002$ )

$\alpha$  Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,00001$ )

$\delta$  Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,001$ )

**Gráfica 18. Valores de procalcitonina en los distintos momentos del estudio según la evolución**

\*: Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p < 0,05$ )

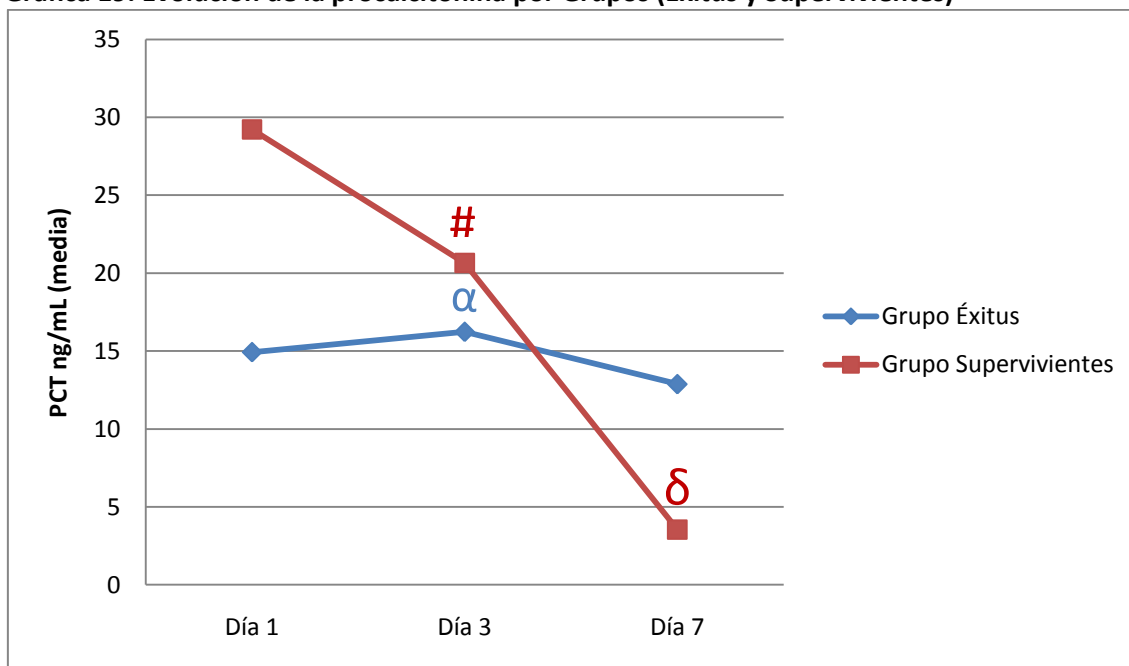
#: Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,02$ )

$\alpha$ : Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,00001$ )

$\delta$ : Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,001$ )

Podemos afirmar que existe influencia del pronóstico sobre la evolución de la procalcitonina, con tendencia global a disminuir a lo largo del periodo de observación ( $p < 0,00001$ ). Dentro de los dos grupos de estudio, la dinámica de la PCT es diferente. En el grupo Éxitus sus valores ascienden significativamente hacia el tercer día ( $p < 0,00001$ ) permaneciendo persistentemente elevados. En el grupo Supervivientes hay un descenso progresivo y significativo en los tres momentos del estudio. En este grupo la disminución es más importante entre los días 1º y 7º. Las diferencias entre los momentos de observación son estadísticamente significativas entre los días 1º y 3º ( $p < 0,02$ ) y 3º y 7º ( $p < 0,001$ ). En la **Gráfica 19** se puede apreciar la dinámica de los niveles de procalcitonina.

Gráfica 19. Evolución de la procalcitonina por Grupos (Éxito y Supervivientes)



#: Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,02$ )  
 $\alpha$  Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,00001$ )  
 $\delta$  Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,001$ )

## 5.1. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LOS NIVELES DE PROCALCITONINA AL INGRESO

### 5.1.1 Valores de procalcitonina según el origen de los pacientes

Los valores obtenidos en los grupos establecidos según el origen (Comunitario o Nosocomial) de los pacientes se muestran en la **Tabla 39** y en la **Gráfica 20**.

**Tabla 39. Valores de procalcitonina según el origen (Comunitario o Nosocomial) de los pacientes en los distintos momentos del estudio**

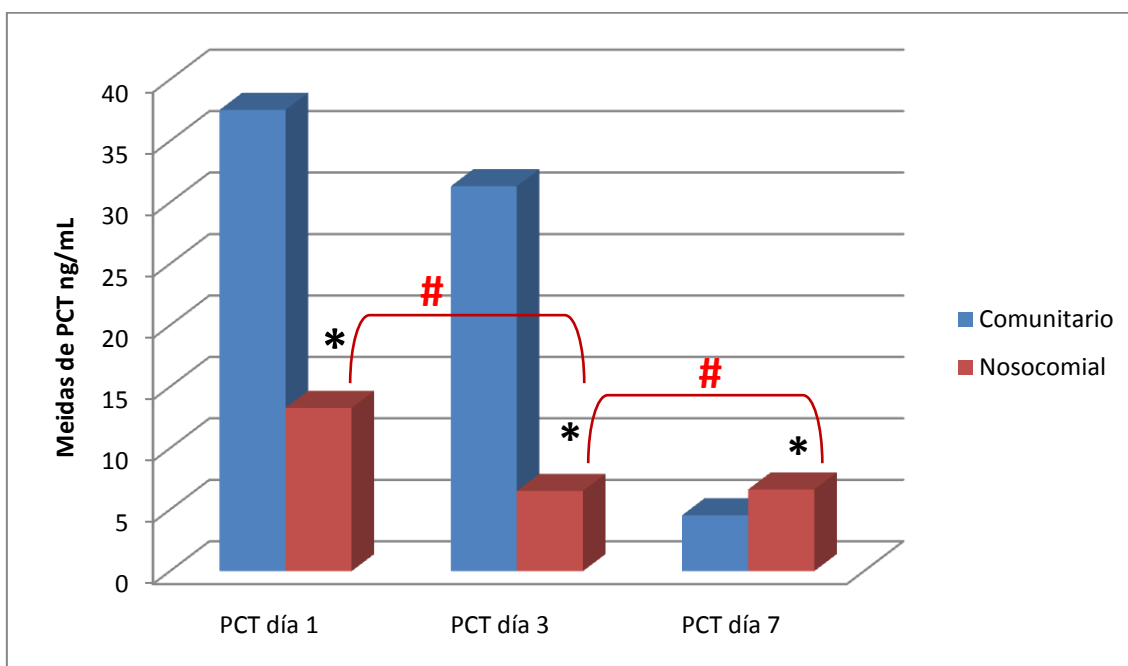
	Grupo Comunitario (n=40)	Grupo Nosocomial (n=29)
PCT Día 1 (ng/mL)	37,53	13,29*
PCT Día 3 (ng/mL)	31,32 <sup>#</sup>	6,53*
PCT Día 7 (ng/mL)	4,55 <sup>#</sup>	6,65*

Valores expresados como media

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,02$ ).

<sup>#</sup> Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,00001$ ).



**Gráfica 20. Valores de procalcitonina en los distintos momentos de observación según origen**

\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,02$ )

#: Diferencia estadísticamente significativa entre distintos momentos de observación ( $p < 0,00001$ )

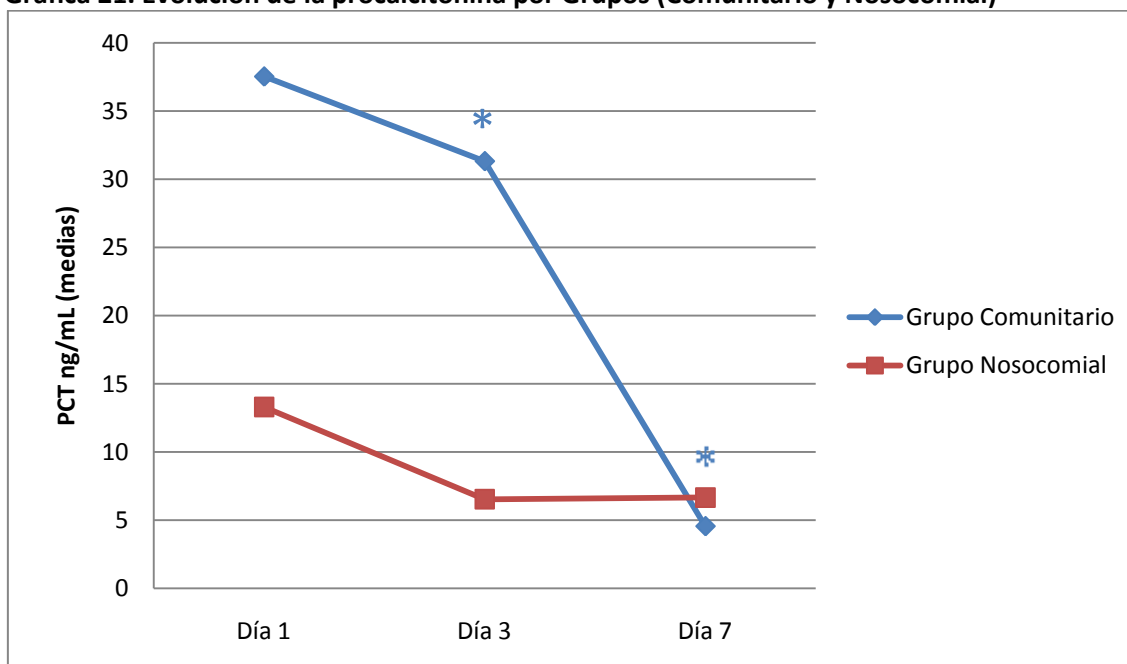
En ambos grupos los valores de PCT son significativamente superiores a los considerados normales ( $< 0,05 \text{ ng/mL}$ ). En el grupo Comunitario el valor medio al ingreso es  $37,53 \text{ ng/mL}$ , mientras que el valor medio en el grupo Nosocomial es  $13,29 \text{ ng/mL}$ .

El valor de PCT al ingreso en el grupo Nosocomial es significativamente inferior al del grupo Comunitario ( $p < 0,02$ ). Esta diferencia significativa la encontramos también en el día 3º ( $p < 0,02$ ), mientras que la diferencia se invierte en el día 7º de observación, momento en el que los niveles de PCT en el grupo Nosocomial son significativamente superiores a los del grupo Comunitario ( $p < 0,02$ ).

En cuanto a la evolución del marcador a lo largo del tiempo, se observa una tendencia a disminuir entre el día 1º y 3º. La disminución en el grupo Nosocomial es de aproximadamente un 50%, aunque dicho descenso no es significativo. En cambio, en el grupo Comunitario, el descenso es menos acusado pero tiene significación estadística ( $p < 0,00001$ ).

Entre los días 3º y 7º, observamos que los niveles de PCT se mantienen en el grupo Nosocomial, mientras que en el grupo Comunitario continúan descendiendo de un modo más acusado y de manera significativa ( $p < 0,00001$ ). (Gráfica 21).

**Gráfica 21. Evolución de la procalcitonina por Grupos (Comunitario y Nosocomial)**



\*Diferencia estadísticamente significativa frente al momento anterior ( $p < 0,00001$ )

### 5.1.2 Características demográficas de los pacientes

Con respecto a la edad, encontramos una tendencia a la asociación, que no alcanza significación estadística, entre niveles de PCT menores o iguales a 10ng/mL con una edad de 68,74 años y niveles de PCT mayores de 10ng/mL con edades medias de 60,85 años. De esta forma parece haber una cierta relación entre la edad y los niveles de PCT.

El valor medio de PCT al ingreso en mujeres fue 15,04ng/mL y en los hombres fue 27,74ng/mL. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) al realizar una

comparación de medias mediante test no exacto previa comparación de varianzas (**Tabla 41**).

En cuanto a los antecedentes personales evaluados (HTA, DM, CPI, ICC, cirrosis, alcohol, IRC, IRC-HD), en los estudios de correlación, ninguno de ellos parece influir en los niveles de procalcitonina en el ingreso. (**Tabla 41**).

### 5.1.3 Gravedad al ingreso

Según los estudios de correlación, no hemos encontrado que la puntuación APACHE II influya en los niveles de este marcador ( $r=-0,034$ ). (**Tabla 41**).

### 5.1.4 Tiempo de evolución

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento quirúrgico, considerando las 24 horas como límite, tampoco se ha encontrado que influya en los niveles de procalcitonina. (**Tabla 41**).

### 5.1.5 Cultivos y aislamientos

Encontramos que tanto la positividad de los cultivos como el aislamiento de Gram negativos influye en los niveles de procalcitonina al ingreso, de manera estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) al realizar una comparación de medias mediante test no exacto, previa comparación de varianzas. Así, en los pacientes en los que los cultivos extraídos al ingreso son positivos, encontramos niveles de procalcitonina de 25,25 ng/mL frente a 13,49ng/mL cuando éstos fueron negativos. Cuando se aíslan bacterias Gram negativas, las cifras medias del marcador ascienden a 27,53ng/mL, mientras que en presencia de Gram positivos se obtienen niveles medios de 14,77ng/mL. (**Tabla 41**).

### 5.1.6 Antibioterapia previa

La administración de antibióticos previa al inicio del cuadro, no se ha encontrado que influya en los niveles de procalcitonina. (**Tabla 41**).

### 5.1.7 Tipo de infección primaria, lugar de pérdida de integridad del tubo digestivo

Ni los hallazgos macroscópicos descritos por el cirujano (peritonitis aguda difusa, fecaloidea, absceso o biliar), ni el lugar de pérdida de integridad en el tubo digestivo (gastroduodenal, intestino delgado, apéndice cecal, colon o biliar), han influido en los niveles de procalcitonina al ingreso. (**Tabla 41**).

En las infecciones intraabdominales graves de origen biliar encontramos una asociación, estadísticamente significativa ( $\chi^2_{exp}=7,718$ ,  $p<0,05$ ), a presentar niveles de PCT inferiores a 5ng/mL. (**Tabla 40**).

**Tabla 40** Tabla de contingencia para pérdida de integridad biliar

	PCT<5	PCT≥5
<b>Pérdida de integridad biliar</b> (Frecuencia observada)	12*	6

\*Asociación estadísticamente significativa ( $p<0,05$ )

**Tabla 41. Distintos factores y su influencia en los niveles de procalcitonina al ingreso**

				<b>p</b>
<b>APACHEII</b>		r=-0,034		ns
		<b>PCT (ng/mL)</b>		<b>p</b>
<b>Antecedentes</b>		Sí	No	
	HTA	17,19±22,5	20,99±38,6	ns
	DM	14,76±17,35	24,39±34,8	ns
	EPOC	15,19±25,83	22,96±32,32	ns
	IRC	20,62±25,89	22,15±32,32	ns
<b>Cultivos</b>		Positivos	Negativos	
		25,25±34,7	13,49±17,02	*
<b>Aislamientos</b>		Gram-	Gram+	
		27,53±36,54	14,77±20,84	*
<b>Tiempo evolución</b>		<24h	≥24h	
		14,19±6,6	17,54±30,81	ns
<b>ATB previo</b>		Sí	No	
		23,62±32,77	21,0±31,11	ns
<b>Sexo</b>		Mujeres	Hombres	
		15,04±21,77	27,74±37,06	*
<b>Destino</b>		Éxito	Supervivencia	
		14,01±33,2	24,02±31,1	ns
<b>Presencia fallo renal</b>		Sí	No	
		27±30,7	13,82±23,8	ns

ns no significación estadística

\*: Diferencia estadísticamente significativa (p&lt;0,05).

(Comparación de medias mediante test no exacto previa comparación de varianzas)

### 5.1.8 Disfunción/fallo de órganos al ingreso

No hemos encontrado que el número de órganos disfuncionantes al ingreso influya en los niveles de procalcitonina.

Con respecto a la presencia de disfunción renal, no encontramos que influya en los niveles del marcador al ingreso (**Tabla 41**). Pese a este resultado, si evaluamos la presencia o no de disfunción renal según el destino de los pacientes, encontramos niveles de procalcitonina medios de 47,14ng/mL entre los pacientes con disfunción

renal que sobrevivieron, mientras que aquellos que fallecieron presentaron niveles medios de 5,56ng/mL ( $p<0,05$ ). Dentro del grupo de pacientes que no presentaban disfunción renal al ingreso, los niveles de este marcador no presentaron diferencias significativas. (Tabla 42).

**Tabla 42. Diferencias en los niveles de procalcitonina según la presencia de disfunción renal (DR) y la evolución**

	Grupo Éxitus (n=16)		Grupo Supervivientes (n=53)	
	DR(n=4)	No DR(n=9)	DR(n=11)	No DR(n=40)
PCT Día 1 (ng/mL)	5,56	17,76	47,14*	17,66

Valores expresados como media

Los valores que faltan son debidos a pérdida de datos de PCT

\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos y Disfunción renal ( $p<0,05$ )

### 5.1.9 Escalas de evolución de gravedad

Los valores de procalcitonina al ingreso se relacionan con la puntuación SOFA del día 1 (SOFA-d1),  $r=0,215$  ( $p<0,05$ ). Si relacionamos la puntuación SOFA-d1 con valores de PCT inferiores a 25ng/mL y mayores o iguales a 25ng/mL, observamos que para valores menores de 25ng/mL el SOFA-d1 medio es de 6 puntos y para valores mayores o iguales a 25ng/mL el SOFA-d1 medio es de 8,23 puntos ( $p<0,008$ ). (Tabla 43).

**Tabla 43. Relación entre puntuación SOFA-d1 y niveles de procalcitonina de 25ng/mL**

	PCT<25ng/mL	PCT≥25ng/mL
SOFA Día 1 (puntos)	6±3,03	8,23±2,3*

Valores expresados como medias ± DT

\*Diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,008$ )

Los niveles de procalcitonina en el día 7º de estancia en la Unidad, se correlacionan con la puntuación SOFA del día 7 (SOFA-d7),  $r=0,361$  ( $p<0,01$ ).

No encontramos correlación entre los incrementos de procalcitonina entre los días 3º y 7º y los incrementos en la puntuación SOFA entre los días 3º y 7º, ni entre los incrementos de procalcitonina y los incrementos en la puntuación SOFA entre los días 1º y 7º.

## 5.2 Cinética de la procalcitonina

Existen diferencias a lo largo del periodo de observación en los valores de procalcitonina tanto de la serie Global como por grupos (Éxito y Supervivientes). (Tabla 38 y Gráficas 18 y 19). Evaluamos también los incrementos de la misma y su relación con el pronóstico. (Tabla 44).

**Tabla 44. Incrementos medios de procalcitonina por grupos (Éxito y Supervivientes) en los distintos momentos del estudio**

	Grupo Éxito (n=16)	Grupo Supervivientes (n=53)
PCT Día 1-3 (ng/mL)	↑0,27	↓7,6
PCT Día 3-7 (ng/mL)	↓2,17	↓17,1*
PCT Día 1-7 (ng/mL)	↓2,05	↓25,67*

Valores expresados como media de incremento

\* Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ )

Entre los días 1º y 3º, la PCT se comporta de diferente manera en ambos grupos (Éxito y Supervivientes). La tendencia en el grupo Éxito es a aumentar una media de 0,27ng/mL, mientras que en el grupo Supervivientes, la tendencia es a disminuir una media de 7,6ng/mL. Ambos grupos presentan descenso del marcador entre los días 3 y 7 de forma más acusada en el grupo Supervivientes (17,1ng/mL) que en el grupo Éxito (2,17ng/mL). Encontramos esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Entre los días 1º y 7º, la tendencia general del marcador es a disminuir en ambos grupos. En el grupo Éxito, la disminución media, entre ambos momentos de observación, es de 2,05ng/mL. En el grupo Supervivientes, la disminución media entre los días 1º y 7º es de 25,67ng/mL. Esta diferencia es significativa ( $p < 0,05$ ).

Si evaluamos el porcentaje de descenso entre los días 1º y 3º, observamos que la tendencia es a disminuir ligeramente en el grupo Supervivientes, con un descenso medio del 7,57 por ciento y a aumentar en el grupo Éxito, con un ascenso medio de 157,13 por ciento. También encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,026$ ). (Tabla 45). No pudimos establecer un punto de corte porcentual, debido a la importante dispersión.

**Tabla 45. Incrementos porcentuales de la procalcitonina entre los días 1º y 3º**

	Destino	
	Grupo Éxitus (n=16)	Grupo Supervivientes (n=53)
PCT Día 1-3(%)	↑157.13±234.42	↓7.57±163.59*

Resultados expresados como media% ± DT

\*: Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p&lt;0,026)

### 5.3 Procalcitonina y pronóstico

En el análisis factorial, el valor de procalcitonina que más parece relacionarse con la mortalidad es el del día 7. (Tabla 46).

**Tabla 46. Procalcitonina en el día 7 según la evolución de los pacientes**

	Grupo Éxitus (n=16)	Grupo Supervivientes (n=53)
PCT -d7(ng/mL)	13,49	3,54 *

Valores expresados como media

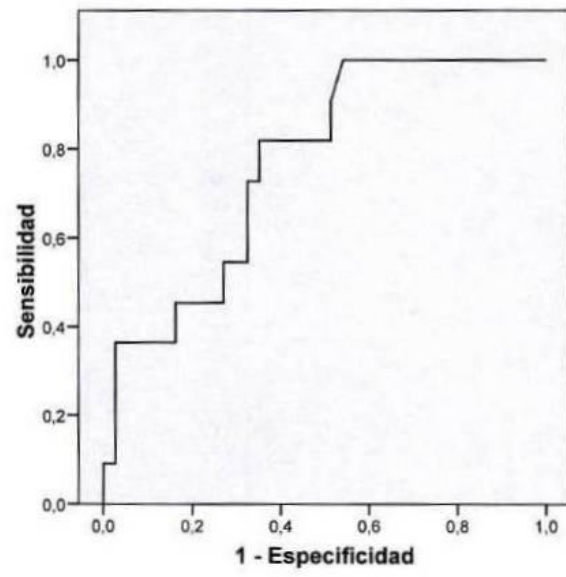
\*Diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p&lt;0,014)

El valor medio de procalcitonina en el día 7º de observación en el grupo Éxitus fue de 13,49ng/mL y en el grupo Supervivientes de 3,54ng/mL. La diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0,0014).

El AUC-ROC para la procalcitonina en el 7 de observación, es de 0,768, lo que supone una efectividad del 76,8% para detectar mortalidad (**Gráfica 22**). Niveles de procalcitonina mayores o iguales a 3,5ng/mL identificarían mortalidad con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 73%.



**Gráfica 22. Curva ROC para los valores de procalcitonina en el día 7 de observación**



## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

### 1. MORTALIDAD DE LA SERIE

La mortalidad de nuestra serie fue del 23,19% (IC<sub>95%</sub>: 13,19;33,19%). Este resultado concuerda con el de otras series como la del estudio multicéntrico SOAP, llevado a cabo en UCIs europeas [33], en el que se indica que el origen abdominal de la sepsis se asocia a una mayor mortalidad (análisis univariante OR, 1,4; 95% IC, 1,1-1,9 ;p<0,001). En otras series, como la de Hynninen *et al* [128] se observa una mortalidad del 19%, pudiendo llegar al 40% en las sepsis graves de origen biliar. Este trabajo [128] incluye tanto peritonitis secundarias no quirúrgicas que precisaron tratamiento intensivo, como aquéllas que no lo precisaron, de ahí quizá la menor mortalidad global. En la revisión realizada por Pieracci *et al* [13] se recogen cifras de mortalidad que oscilan entre el 25 y el 35%, pudiéndose alcanzar el 70% en los estudios más antiguos.

### 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE Y SU INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD

#### Sexo de los pacientes

La distribución por sexos de nuestros pacientes fue similar. Dicho resultado podría parecer contrario al de algunos estudios que encuentran una mayor frecuencia en el desarrollo de sepsis grave entre los hombres[129]. Otros sugieren que las mujeres presentan ventajas inmunológicas, por el comportamiento de determinados factores inmunológicos, durante el postoperatorio inmediato tras cirugía abdominal y que esto podría influir tanto en la evolución precoz como a largo plazo [130]. En el mismo sentido, hay revisiones que sugieren que, en contexto de infecciones quirúrgicas, las mujeres presentan menor riesgo de complicaciones [48]. Por el contrario la escala pronóstica de Mannheim, diseñada específicamente para las peritonitis, asigna un mayor riesgo al sexo femenino.

Nuestra serie no ha sido diseñada con el propósito de analizar la influencia del sexo en la aparición de complicaciones, pero sí podemos afirmar que el sexo no ha influido en la mortalidad de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal. Este resultado no

coincide con algunas series en las que se estudia la influencia del sexo en el desarrollo y pronóstico de las sepsis. Eachempati *et al* [131] demuestran que el género femenino es factor predictor independiente de mortalidad en pacientes sépticos ingresados en UCI. Otros estudios encuentran que, aunque la frecuencia de desarrollo de sepsis grave es mayor en hombres, una vez iniciado el cuadro, las mujeres presentan índices de mortalidad similares [48] o mayores que los hombres [129]. Nuestro resultado concuerda con algunos de los estudios sobre infecciones intraabdominales graves en los que el sexo no influyó en el pronóstico [36,128,132-137].

### **Edad de los pacientes y su influencia en la mortalidad**

La edad media de nuestros pacientes, cercana a los 65 años, es reflejo del aumento en la esperanza y calidad de vida. Si bien no podemos afirmar que una mayor edad conlleve un riesgo mayor de desarrollo de complicaciones tras cirugía abdominal mayor, como queda reflejado en el índice de Mannheim [138], o en estudios como el de Massarweh *et al* [139], sí hemos encontrado que la media de edad del grupo de pacientes que finalmente evolucionó hacia éxitus era mayor que la de los supervivientes. Este resultado concuerda con el de otros estudios, en los que la edad es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes ingresados en UCIs [33]. También coincide con series de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor [15,128,133,134,136,138-140], aunque no coincide con el de Ochiai *et al* [137], que indica que la edad no influye en la mortalidad de las perforaciones colorrectales, quizá porque en su estudio sólo incluye este foco anatómico.

### **Origen y procedencia de los pacientes y su influencia en la mortalidad**

La proporción de pacientes que presentó sepsis de origen comunitario (57,97%) fue superior a la de aquellos que presentaron sepsis de origen nosocomial (42,03%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. No podemos afirmar que el origen de la infección influya en el riesgo de desarrollo de sepsis grave, pero sí que éste no implica diferencias en el pronóstico de los pacientes. Nuestro resultado es similar al de Riché *et al* [136] aunque no coincide con el grueso de la literatura consultada [13,26,46,133,140-142]. En estos trabajos se indica que el origen intrahospitalario o nosocomial se asocia a mayor mortalidad. Quizá estos resultados

son esperables pues, por definición, estos procesos suelen estar causados por agentes microbiológicos más agresivos y los pacientes se encuentran debilitados por el curso de patologías previas o concurrentes. Pensamos que la falta de coincidencia con la mayor parte de los estudios consultados podría deberse quizá al tamaño de la serie.

La mayoría de las intervenciones (92,75%) fue de carácter urgente. La procedencia, quirófano de Urgencias o Programado, no influyó en el pronóstico, aunque quizá sería esperable que un peor acondicionamiento gastrointestinal (implícito en el carácter urgente de la cirugía) fuera factor de riesgo para el desarrollo de infecciones intraabdominales más graves. No hemos encontrado estudios centrados en este punto.

### **Antecedentes personales y su influencia en la mortalidad**

La patología de base más frecuente entre nuestros pacientes fue la HTA. En el año 2000 se estimó que la prevalencia mundial de este proceso fue del 26,4% [143]. En estudios nacionales [144], realizados en población mayor de 20 años, la prevalencia de la HTA fue del 37,6% y en el área del sureste del 42%. Este mismo estudio indica que, en pacientes entre los 45 y los 64 años, la frecuencia de HTA se sitúa en torno al 50% y en población de 65 años o más, la frecuencia es de entre el 66,4 y el 74,1%. En nuestro estudio hemos observado que casi la mitad (49,27%) de los pacientes presentaba HTA pero no hemos encontrado que este proceso influya en la mortalidad de los pacientes con sepsis grave de origen intraabdominal.

El siguiente antecedente en frecuencia fue la DM. Ferrer *et al* [145] observan que un tercio de los ancianos están aquejados de esta patología y que en octogenarios su frecuencia es del 25,9%. En su revisión de los factores de riesgo cardiovasculares a nivel nacional, Gabriel *et al* [144] encuentran, por franjas de edad, que entre los 45 y los 64 años, la prevalencia fue del 9,6% en hombres y del 8,1% en mujeres. En la población de 65 años o más, la prevalencia fue del 23,9% en hombres y del 13,3% en mujeres. En nuestra serie la frecuencia global de esta patología (casi el 25%) ha sido algo superior a la media poblacional. No podemos establecer si esto es debido a que la DM se relaciona con una mayor tasa de complicaciones de las cirugías abdominales mayores. Paradójicamente, dicha patología fue más frecuente entre los supervivientes

(30,18%) que entre los éxitus (6,25%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. Es decir, la presencia de DM no influyó en la evolución de los pacientes.

En series como las de Sotto *et al* [133] y Koperna *et al* [107], la presencia de DM sí parece influir en el pronóstico de los pacientes. Nuestro resultado sin embargo, es similar al de estudios más recientes, como los de Hynninen *et al* [128] y Stegenga *et al* [146] que indican que la presencia de DM no influye en el pronóstico de los pacientes. Estos resultados quizá se deban a que son series más actuales, en un momento en el que el tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes sépticos está más estandarizado [9,10].

El siguiente antecedente en frecuencia fue el EPOC. En el estudio EPI-SCAN [147] la prevalencia de esta patología a nivel nacional fue del 10,2%. En este trabajo no se recogieron datos de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. La incidencia de EPOC entre nuestros pacientes fue algo más elevada (13,04%) que la media nacional aunque, al igual que en otras series consultadas [133,134], su presencia no influyó en la evolución de los pacientes.

La IRC presentó en nuestra serie una frecuencia del 11,59%. En la población general Otero *et al* [148] estimaron que la frecuencia de IRC en cualquier estadio era del 6,8%. De Francisco *et al* [149] estimaron en 2007 que el 21,3% de los pacientes que acuden a centros de atención primaria presentan algún grado de enfermedad renal crónica. En pacientes con HTA o DM concomitantes, la frecuencia de la IRC puede llegar a ser del 35-40% [150]. Por lo tanto, nuestra población presenta una prevalencia de IRC algo superior a la que se estima para la población general, pero por debajo de la de pacientes de centros de atención primaria, o pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Sí encontramos diferencias significativas entre los grupos Supervivientes y Éxitus con respecto a la presencia de esta patología. El 31,25% de los pacientes cuya evolución fue hacia éxitus estaba afecto de IRC o IRC subsidiaria de HD, frente a un 5,66% del grupo de los supervivientes, grupo en el que no había pacientes con necesidad de HD previo al ingreso en la Unidad. Nuestro resultado es similar al de Shinkawa *et al* [134] o Hynninen *et al* [128]. Esto podría ser debido a que la presencia

de IRC se asocie con una peor situación basal de estos pacientes, pero no contamos con suficientes datos para poder afirmarlo.

### **3. INFLUENCIA EN LA EVOLUCIÓN DE LA SEPSIS DEL FOCO DE INFECCIÓN INTRAABDOMINAL Y DE LOS HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS**

#### **Foco de infección intraabdominal**

Malangoni *et al* [43], en su revisión de infecciones intraabdominales en Occidente, encuentran que las peritonitis de origen colónico son las segundas en frecuencia por detrás de las apendicitis agudas. Conviene recordar que estas últimas rara vez se complican y producen sepsis grave. Nuestro estudio se centró en las sepsis graves, por lo que no sorprende que la localización anatómica más frecuente de la pérdida de integridad en el tubo digestivo fuera la colónica (40,57% de los casos). Estos datos coinciden tanto con los de Roehrborn *et al* [141] como con los de Hynninen *et al* [128], que relacionan el aumento de la prevalencia de las perforaciones colónicas en Occidente con el aumento de la edad poblacional.

El segundo foco en frecuencia fue el biliar (24,64% de los casos). Resulta un porcentaje elevado, en principio porque el manejo de una infección biliar es relativamente sencillo y su morbilidad reducida [151,152]. No podemos concluir si esto fue debido a una alta tasa de complicaciones de la cirugía biliar, puesto que ése no es el objetivo de este trabajo y por ello no se recogió el número total de pacientes intervenidos en nuestro hospital por patología biliar.

El tercer foco de infección fue el intestino delgado (18,84%), seguido del tramo gastroduodenal (13,04%). Ambos focos son la principal causa de peritonitis en los países orientales [45] [46]. Según indican Malangoni *et al* [43] la menor frecuencia de estas localizaciones, comparadas con otras regiones del tubo digestivo, se deben, a la menor incidencia que tiene la patología ulcerosa gastroduodenal en nuestro medio. Este descenso se ha debido al uso extensivo de terapias médicas para la úlcera péptica.

Aunque la causa más frecuente de infección intraabdominal [43] sigue siendo la localización de foco en el apéndice cecal, debido a su morbimortalidad, los cuadros



que se producen suelen ser menos graves y raramente evolucionan a sepsis. En nuestro estudio este foco ha sido el menos frecuente (2,89%) debido, como hemos comentado a que estos pacientes no suelen requerir tratamiento intensivo [46,153].

### **Hallazgos macroscópicos**

Montravers *et al* [154] refieren que, en la mayor parte de los casos (72-74%), el material encontrado en cavidad peritoneal era purulento mientras que el material fecaloideo se observó en un 23-24%. En nuestro trabajo el material patológico descrito con más frecuencia por el cirujano fue el fecaloideo (43,47%). Este hallazgo era esperable a tenor de las localizaciones descritas anteriormente y por la epidemiología de las peritonitis en Occidente [43]. En segundo lugar se encontró material purulento (33,33%), seguido de material bilioso (20,28%).

El hallazgo menos frecuente fueron los abscesos localizados (2,89%) lo cual era esperable, ya que este tipo de evolución de las infecciones intraabdominales supone un mejor control del foco infeccioso por parte del sistema inmune del huésped [13,26], que genera menor respuesta sistémica y, por ende, menor clínica de sepsis.

La diferencia de nuestros resultados con los de otros autores se explica, probablemente, por el hecho de que, en aquellos estudios, se incluyeron pacientes con infección intraabdominal sin hacer distinción de la gravedad del cuadro, mientras que nosotros estudiamos solamente los pacientes con sepsis grave. Posiblemente, éste sea el motivo por el que en los trabajos referidos, encuentran que la infección localizada ocurría en el 65% de los casos, cuando nosotros hemos encontrado que los abscesos intraabdominales sólo suponen el 2,89% en nuestra serie.

No observamos diferencias en cuanto a la mortalidad con respecto de la localización de la pérdida de integridad en el tubo digestivo ni con respecto a los hallazgos intraoperatorios.

Una de las principales limitaciones que hemos encontrado para valorar nuestros hallazgos es la diversidad en las poblaciones estudiadas en las series publicadas hasta el momento. Autores como McLauchlan *et al*[155], Biondo *et al*[132,156], Shinkawa *et*

*al*[134], Malangoni *et al*[43] o Hynninen *et al*[128], afirman que la localización y/o el contenido patológico encontrado en la cavidad abdominal sí influyen en la mortalidad.

McLauchlan *et al*[155] encuentran que el origen gastrointestinal superior, así como la presencia de material fecaloideo en el foco colónico, son factores de mal pronóstico en pacientes críticos con sepsis abdominal. Estos autores señalan como causa de la elevada mortalidad de las peritonitis del tramo gastroduodenal, un control más difícil del foco en dicha localización en comparación con tramos más distales. Con respecto a su estudio, cabría mencionar que se llevó a cabo al inicio de la década de los 90 y que su casuística de perforaciones de úlceras gastroduodenales, así como de dehiscencias de sutura de dicho tramo digestivo, es superior a la encontrada tanto en revisiones posteriores de autores como Malangoni *et al*[43], como en nuestra serie. Gupta *et al*[45] también afirman que las peritonitis de peor pronóstico en países orientales son las de dicha localización. Malangoni *et al*[43] señala que el uso de terapia médica en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales ha sido la responsable de la inversión de su frecuencia en Occidente.

En cuanto al material encontrado por el cirujano, Biondo *et al*[132,156], concluyen que la aparición de material fecaloideo en las perforaciones de colon izquierdo se relaciona con una peor evolución, pero estos autores no incluyen pacientes críticos y quizá pudiera influir en sus resultados la tendencia de este grupo de estudio a realizar cirugías en dos tiempos (tipo Hartmann) con más frecuencia que en nuestra serie.

Shinkawa *et al*[134] relacionan la localización colorrectal de la perforación gastrointestinal con una mayor mortalidad, pero en su estudio no incluyen pacientes sépticos y además el periodo de observación del mismo fue muy extenso (14 años), con las implicaciones en cuanto a posibles cambio de técnicas quirúrgicas y cuidados médicos pre, intra y postoperatorios que pueden interferir en los resultados.

Finalmente, Hynninen *et al*[128], también concluyen que los orígenes colónico y biliar de las peritonitis secundarias oscurecen el pronóstico de los pacientes. Pero en su serie sólo se incluyen peritonitis no postoperatorias, que al ingreso presentaban puntuaciones APACHE II inferiores a las de nuestros pacientes y sólo un tercio de los mismos precisó terapia intensiva.

Nuestro resultado es similar al de autores como Mulier *et al*[15], para los que la localización anatómica no influyó en la evolución de los pacientes, pero conviene señalar que su serie de peritonitis postoperatorias no incluye pacientes críticos.

Como vemos, los resultados de series publicadas anteriormente no pueden compararse completamente con la nuestra. Nosotros hemos incluido pacientes con sepsis grave y hemos analizado todas las localizaciones anatómicas intraabdominales y todos los posibles hallazgos intraoperatorios. Así, según nuestros resultados, una vez que el cuadro clínico se ha establecido, ni la localización de la ruptura intestinal ni el contenido de la cavidad influyen en el pronóstico.

#### **4. ESTANCIA MEDIA Y SU INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD**

La estancia media de nuestra serie fue de 19,92 días. Es una estancia prolongada, pero esperable en el ámbito de la sepsis grave que requiere tratamiento intensivo. Es difícil establecer comparaciones al respecto con otros estudios, pues la duración de las estancias en las UCIs depende de la presencia de Unidades de Alta Dependencia y de Unidades de Cuidados Medios en cada hospital, que acortarían el tiempo de ingreso en UCI. Esta aclaración no suele realizarse en las publicaciones.

No se aprecian diferencias en cuanto a la estancia media en la Unidad entre los grupos Supervivientes y Éxitus. Wichmann *et al* [36] encuentran que la estancia media entre los pacientes que sobreviven a sepsis grave y shock séptico en una UCI quirúrgica fue mayor que la de los que finalmente fallecieron, pero hay que tener en cuenta que en su estudio se incluye todo tipo de cirugía, mientras que nuestra serie es más homogénea.

#### **5. ESCALAS DE GRAVEDAD DE LOS PACIENTES AL INGRESO Y SU INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD**

La puntuación ASA media de todos los pacientes fue de 2,33 puntos. En relación al índice ASA que presentaron a su ingreso observamos que la mayor frecuencia (39,1%) se apreciaba en los pacientes ASA II, a continuación (28,9%) se encontraban los

pacientes ASA III, seguidos de los ASA I (18,9%) y por último los ASA IV (13%). Esta distribución concuerda con la edad media de los pacientes de nuestro estudio y con las frecuencias de los distintos antecedentes personales. La mayoría de los trabajos consultados no recogen esta clasificación, por lo que no podemos establecer comparaciones con respecto de este resultado.

En nuestra serie, aquellos pacientes con mayores puntuaciones ASA, que reflejan peor situación basal y menor reserva fisiológica, presentaron mayor mortalidad (grupo ASA III, representó el 37,5% y el ASA IV el 25% de los Éxitus). Este resultado concuerda con los de Biondo *et al* [132] y Fracalvieri *et al* [101], donde puntuaciones ASA III y IV eran factores independientes de mayor mortalidad. También podríamos considerarlo similar al de Ochiai *et al* [137] y al de Hynninen *et al* [128], que indican que en los pacientes con enfermedades subyacentes o alteraciones funcionales previas, observan una peor evolución de las peritonitis.

En cuanto a la puntuación APACHE II media, ésta fue de 16,43 puntos. Esta puntuación es relativamente elevada, pero esperable en pacientes con sepsis grave. Este valor se aproxima al obtenido por Bohnen *et al* [157] en los pacientes de peor pronóstico. En nuestra serie sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de esta escala al ingreso según el pronóstico de los pacientes. En los del grupo Éxitus la puntuación fue superior a la que presentaron los del grupo Supervivientes (21,5 frente a 14,9 puntos). Este resultado es congruente y concordante con el de otros autores [15,101,109,128,133,134,140,158].

La puntuación media de la escala SOFA al ingreso fue de  $6,46 \pm 3,07$  puntos y refleja una cierta disfunción/fallo de órganos, todo encuadrado en el marco de la sepsis grave. La influencia en la mortalidad de la puntuación SOFA al ingreso, se analiza más adelante.

## **6. ANTIBIOTERAPIA PREVIA Y ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA Y SU INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD**

Como expusimos en los resultados, un alto porcentaje de nuestros pacientes (39,13%) había recibido tratamiento antibiótico previo a su ingreso.

La administración de antimicrobianos antes de sufrir una sepsis grave tiene implicaciones en el tratamiento, dado que la flora bacteriana del paciente puede sufrir cambios importantes y seleccionar cepas resistentes a los antibióticos usados. Esto complica la elección del principio activo inicial al aumentar las posibilidades de que el tratamiento elegido no sea efectivo, lo que tiene importantes implicaciones pronósticas [63]. Pese a lo expuesto anteriormente, no encontramos diferencias entre los grupos Éxitus y Supervivientes con respecto a la frecuencia en la administración de antibióticos previo a la inclusión en nuestro estudio. Quizá este resultado sea debido, precisamente, a una adecuada selección de la terapia antimicrobiana al ingreso.

Con respecto de la antibioterapia pautada de inicio al ingreso en la Unidad, encontramos una mayor frecuencia de antibióticos de amplio espectro. La elección de estos principios activos se adecúa a las recomendaciones para el manejo de este cuadro tanto por la Asociación Española de Cirugía [159], como por la Sociedad Americana de Infecciones Quirúrgicas y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) [160,161].

No se aprecian diferencias en cuanto al pronóstico según el tratamiento antibiótico elegido por el clínico al ingreso en la Unidad. Este resultado concuerda con los Roehrborn *et al* [141] o Sotto *et al* [133], en cuyos estudios encuentran que el antibiótico pautado al inicio, apropiado o no, no influye en la mortalidad. Otros autores [13,43,46,47,140], por el contrario, encuentran que un tratamiento empírico no correcto, entendido como aquel que no cubre ni siquiera uno de los gérmenes aislados, se relacionaría con una peor evolución, a pesar, incluso de un ajuste posterior tras los resultados de cultivos y antibiograma [13,140]. Nuestro resultado sugiere que, probablemente, la terapia administrada fue la correcta en nuestro medio.

En cuanto a las asociaciones antibióticas, que aun siendo controvertidas, aumentan el espectro antibiótico, cabría destacar respecto del uso de los antifúngicos (8,69% de los casos en nuestra serie), que las guías clínicas actuales no recomiendan su utilización de forma empírica [162], sino sólo cuando se aislen hongos en los cultivos intraabdominales. En el momento en que se recogió nuestra serie de pacientes, la recomendación [125] era la de emplear antifúngicos en los pacientes con sepsis abdominal. Nosotros encontramos diferencias, aunque éstas no son estadísticamente significativas, en cuanto a su asociación al tratamiento antibiótico, que fue más de tres veces más frecuente entre los pacientes que fallecieron. Este resultado iría en contra de los de aquellos estudios que proponen que los antifúngicos y más exactamente el fluconazol, modulan de un modo positivo la respuesta inmune del huésped [163], mejorando la supervivencia. No podemos saber si en nuestra serie la asociación de fluconazol a la antibioterapia inicial se hizo en individuos que impresionaron de mayor gravedad al ingreso. Además, la escasa casuística de nuestro trabajo impide elaborar conclusiones fiables al respecto.

## **7. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS Y SENSIBILIDADES Y SU INFLUENCIA EN LA MORTALIDAD**

En las últimas guías de la IDSA [161] no se recomienda la obtención de cultivos en la infecciones intraabdominales comunitarias (recomendación B-III). Debemos puntualizar que estas recomendaciones se basan en estudios realizados incluyendo patologías de menor gravedad, como la apendicitis aguda [164]. En ellas no se ha demostrado que la identificación de los microorganismos responsables influya en el curso clínico de la enfermedad. En este tipo de infecciones, la simple eliminación del foco infeccioso puede ser suficiente para curar la enfermedad sin complicaciones.

Puesto que nuestra serie recoge pacientes graves, no seguimos los criterios IDSA y procuramos obtener cultivos de todos ellos. Los cultivos fueron positivos en 52 (78,8%) del total de los 66 pacientes de los que se obtuvieron muestras microbiológicas. Este porcentaje es bastante alto para lo referido por otros autores, que hablan de cultivos negativos hasta en un 60-80% de los casos [24,62]. Otras fuentes, sin embargo,

reducen la proporción de cultivos negativos a un 20-25% [165]. Estas diferencias observadas en la literatura podrían ser debidas a posibles dificultades en el procesamiento de las muestras. Apreciamos un similar número de cultivos positivos entre los pacientes del grupo Supervivientes (79,24%) y los del grupo Éxitus (76,9%). Cabría esperar que una mayor carga bacteriana, que supone una mayor probabilidad de positividad de los cultivos, se relacionaría a su vez con la evolución del paciente hacia éxitus, pero no es así en nuestro caso. En este sentido, Rangel-Frausto *et al* [166] encuentran que a mayor severidad de enfermedad, mayor número de cultivos positivos. En cambio, nuestro resultado parece concordar con el de Hynninen *et al* [128], que no encuentran que la positividad de los cultivos se asocie a una peor evolución de las peritonitis secundarias.

Nuestros resultados muestran que una minoría de pacientes (n=7, 13,46%) ha presentado aislamiento de flora polimicrobiana. Esto contrasta con los trabajos publicados previamente, en los que se afirma que en la mayoría de pacientes aparecen varias especies microbianas [26,167]. Una posible explicación para este hecho podría ser una recogida o procesado subóptimos de las muestras, que complicaría la identificación de algunas especies, como por ejemplo las anaerobias.

La mayor parte de especies bacterianas aisladas en la serie Global fueron Gram negativos (80,8%), entre ellas destacan *Escherichia coli* (34,6%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (11,5%) y *Enterobacter cloacae* (9,6%). También se aislaron Gram positivos en torno a un 20% y hongos en un 7,7%. Estas cifras se pueden explicar porque en nuestra serie, las zonas distales fueron la localización anatómica más frecuente de la pérdida de integridad del tubo digestivo [26,30-32], lugar donde predominan los Gram negativos. De hecho, sólo en dos muestras de foco colónico se aislaron Gram positivos y el resto se obtuvieron en muestras de intestino delgado, gastroduodenales y biliares.

La mayoría de las especies fúngicas se aislaron en muestras gastroduodenales. Esto concuerda con la bibliografía existente, que sugiere que la presencia de estas especies es más frecuente en las zonas altas del tracto digestivo [51-53].

La proporción de aislamientos de Gram positivos y Gram negativos fue similar en ambos grupos, Supervivientes y Éxitus. Roehrborn *et al* [141] encuentran que un menor aislamiento Gram negativos (en particular *Escherichia coli*) y un mayor aislamiento de enterococos, asocia mayores complicaciones y mayor mortalidad en las peritonitis postoperatorias. No encontramos que la presencia de enterococos influyera en el pronóstico de nuestra serie. Si bien otros autores [26,133,136], como hemos expuesto, indican que su presencia estaría relacionada con una peor evolución. En nuestro estudio su detección ha sido tan escasa que no podemos aventurar conclusiones al respecto.

Los dos aislamientos de hongos se evidenciaron en pacientes del grupo Supervivientes, uno presentó sepsis de origen Comunitario y el otro sepsis de origen Nosocomial. En el primero se aislaron tres especies de *Candida*. En el estudio de Roehrborn *et al* [141] se aprecian más aislamientos de *Candida sp* en los pacientes con peritonitis de origen Comunitario. En cambio, para Riché *et al* [136], la presencia de hongos se relaciona con un mayor desarrollo de shock en las peritonitis de origen comunitario y por tanto de peor desenlace. También se asocian con peor pronóstico en estudios de otros autores [13,26,162]. Dados los escasos aislamientos en nuestra serie, no podemos emitir opiniones al respecto.

## **8. INFLUENCIA DE LA DISFUNCIÓN/FALLO DE ÓRGANOS AL INGRESO Y DURANTE LA ESTANCIA EN LA UNIDAD. SOFA EVOLUTIVO**

El síndrome de fallo multiorgánico es la principal causa de morbimortalidad en pacientes ingresados en UCIs [168]. Su incidencia en UCIs españolas es del 17,5% y se asocia a una mortalidad del 37,3% [169]. En el caso de las peritonitis, Schneider *et al* [135] observan que en éstas suelen presentar disfunción de órganos con una frecuencia situada entre un 10 y un 40% de los casos. Barie *et al* [170] afirman que la mortalidad del proceso es debida al fallo de órganos. En este mismo sentido, autores como Mulier *et al* [15], Pieracci *et al* [13], Fracalvieri *et al* [101], Sartelli [46] y Riché *et al* [136], relacionan la disfunción de órganos inicial con un peor pronóstico.



## Discusión

Cuando se emplea la escala SOFA para medir esta disfunción/fallo de órganos, encontramos trabajos como el estudio multicéntrico llevado a cabo en UCIs europeas (SOAP)[33] donde la puntuación de la escala SOFA fue un predictor de mortalidad.

En nuestro trabajo hemos empleado la escala SOFA como indicador de la función de órganos y hemos encontrado que la puntuación media de la escala al ingreso de los pacientes fue superior en el grupo Éxitus ( $7,13 \pm 2,68$  puntos) que en el grupo Supervivientes ( $6,26 \pm 3,17$  puntos). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, denota una mayor afectación sistémica en los pacientes que fallecieron posteriormente. Hynninen *et al* [128] sí encuentran significación estadística en la diferente puntuación entre pacientes que lograron superar el proceso y los que fueron éxitus. Ferreira *et al* [110] concluyen que la puntuación SOFA inicial se correlaciona bien con la mortalidad. Occhiali *et al* [137] también observan que el valor de la escala SOFA en las primeras 24 horas influye en la evolución y establecen como punto de corte una puntuación de 7 para distinguir pacientes que fueron éxitus de aquellos que sobrevivieron. Aunque nuestro resultado se aproxima al de Occhiali *et al* [137] no hemos encontrado significación estadística en estas diferencias de puntuación. Pensamos que quizá se deba a que la población de nuestra muestra es más homogénea en cuanto a la gravedad del cuadro.

Considerando el número de órganos disfuncionantes (puntuación SOFA mayor o igual a 2) apreciamos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo Supervivientes (con una media de 1,6 órganos afectados al ingreso) frente al grupo Éxitus (con 2,25 órganos). Este resultado es similar al de otros estudios [112,128] y sugiere que en nuestro grupo de pacientes el número de órganos disfuncionantes al ingreso, más que la gravedad de la disfunción, ha sido lo que ha condicionado el pronóstico.

Por órganos, tanto la frecuencia en la alteración funcional como las puntuaciones SOFA fueron similares con excepción de la afectación renal y la respiratoria. Con respecto de la afectación renal al ingreso, encontramos una tendencia no estadísticamente significativa a un mayor grado de disfunción entre los individuos del grupo Éxitus. Este resultado concuerda con el de Occhiali *et al* [137] en cuyos pacientes las funciones renal

y hematológica son las que más influyen en la puntuación SOFA en las primeras 24 horas y se relacionan con una mayor mortalidad.

Con respecto a la función respiratoria, encontramos tanto una mayor frecuencia de su disfunción/fallo como una afectación significativamente mayor entre los pacientes del grupo Éxitus. Es un resultado similar al de Hynninen *et al* [128], para quienes los órganos con afectación más frecuente son el cardiovascular, el respiratorio y el hematológico. Quizá las diferencias entre ambos estudios sean debidas a que Ochiai *et al* [137] sólo incluyen perforaciones colorrectales en su trabajo, mientras que Hynninen *et al* [128] estudian peritonitis secundarias de manera global.

### SOFA evolutivo

Como refieren algunos autores [111,112], la puntuación SOFA al ingreso quizá sólo consiga una instantánea de la situación de los pacientes demasiado limitada en el tiempo. De hecho, el fin de esta escala, en su diseño, era permitir objetivar la variación de la función de los órganos a lo largo del tiempo de estancia de los pacientes en las UCIs [110,112], como evalúan Timsit *et al* [115] o Paugam-Burtz *et al* [14].

En nuestra serie apreciamos que, a lo largo del periodo de observación, en el grupo Éxitus la tendencia de esta escala ha sido aumentar de manera progresiva. Esto indica una disfunción/fallo de órganos cada vez mayor en este grupo de pacientes y la incapacidad del sistema inmune de los mismos de controlar la respuesta frente a la infección. En cambio, en el grupo Supervivientes, se aprecia una tendencia diferente y con significación estadística. La puntuación de la escala SOFA va disminuyendo paulatinamente a lo largo del periodo de observación. (**Tabla 34 y Gráficas 14 y 15**).

Evaluando las diferencias entre ambos grupos, en cuanto a la evolución de la escala SOFA en los distintos momentos del estudio, observamos diferencias en la tendencia entre los días 1º y 3º, con un aumento en el grupo Éxitus frente a un descenso en el grupo Supervivientes. Estas diferencias no alcanzan significación estadística. En cambio, las diferencias entre los días 3º y 7º y entre los días 1º y 7º, aún siguiendo la misma tendencia, es decir, descenso en grupo Supervivientes y ascenso en grupo

Éxitus, sí son estadísticamente significativas ( $p < 0,00001$ ). En el estudio de regresión logística binario la dinámica de esta escala entre los días 1º y 7º es el elemento que mejor identifica supervivencia.

Nuestros resultados son similares a los de otros autores. Paugam-Burtz *et al* [14] encontraron una falta de mejoría en las puntuaciones de la escala SOFA a lo largo del periodo de observación en las peritonitis persistentes. De hecho, para ellos, la no mejoría en la puntuación ya en el segundo día del postoperatorio es indicativa de la persistencia del cuadro. Para Ferreira *et al* [110] un aumento de los valores SOFA en las primeras 48 horas predice mortalidad en un 50%. En cambio, Hynninen *et al* [128], en su serie de peritonitis secundarias no quirúrgicas, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en el SOFA evolutivo durante los primeros 4 días de observación.

En el análisis factorial que hemos realizado, se aprecia que uno de los factores que más se correlaciona con el pronóstico es la puntuación de la escala SOFA en el día 7º de observación. Establecimos un punto de corte de 7,5 puntos (sensibilidad 60% y especificidad 92,3% en la identificación de mortalidad). Timsit *et al* [115] también encuentran un mejor rendimiento de esta escala en días posteriores al ingreso, al igual que Dahaba *et al* [171], que encuentran que desde el día 3º al 6º, con la escala SOFA hay una buena discriminación entre supervivientes y éxitus.

## **9. FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL**

El fracaso renal agudo es una de las principales complicaciones de los pacientes sépticos[172]. La incidencia del cuadro en España según Herrera Gutiérrez *et al* es del 5,7% [173] y en el estudio de De Mendonça *et al* [174] de casi el 25%. Según este último[174], estos pacientes desarrollan antes el síndrome de fallo multiorgánico, causa principal de muerte de los pacientes críticos con infecciones intraabdominales, según el trabajo de Barie *et al*[170].

En nuestra serie encontramos que, en el estudio factorial, la función renal es el elemento que más caracteriza a los pacientes con sepsis grave de origen abdominal.

Además, en aquellos que fallecieron, esta alteración es más frecuente que entre los que sobrevivieron. (**Tabla 35**).

Su presencia e influencia en la evolución de los pacientes es, por tanto, esperable a tenor de lo expuesto anteriormente, pero quizá sorprenda que sea éste el elemento más influyente, por delante del hemodinámico, como se concluye en los trabajos consultados. En estudios y revisiones sobre pacientes críticos [112,158,175], el fallo hemodinámico es el elemento que más impacto tiene en el pronóstico. El fallo renal aparece en segundo lugar, tras aquel, en el trabajo sobre pacientes críticos de Moreno *et al*[112]. En los trabajos sobre infecciones de origen intraabdominal, lo encontramos tras el fallo hematológico, en el caso de las peritonitis por perforación de colon izquierdo[137] y junto al hemodinámico, en estudios sobre peritonitis secundarias que precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos[135].

## **10. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS SEGÚN EL ORIGEN DE LOS PACIENTES: COMUNITARIO O NOSOCOMIAL**

### **Aislamientos y resistencias en el grupo Comunitario**

Desde un punto de vista teórico, los aislamientos obtenidos en este grupo de pacientes deberían reflejar la población microbiana intestinal habitual. Dicha población tendría que ser una mezcla de Gram negativos, Gram positivos, anaerobios y hongos, con una proporción escasa de resistencias a antibióticos. Este es el motivo por el que algunos autores [161] desaconsejan la obtención de muestras de cultivo en estos pacientes. Nosotros, sin embargo, las hemos recogido y analizado, por una parte, para el estudio de la microbiología autóctona y por otra, por el convencimiento de que el uso frecuente de antibióticos en nuestro medio podría alterar la flora bacteriana, condicionando la eficacia del tratamiento antibiótico inicial.

En nuestros resultados (**Tablas 16 y 17**) hemos obtenido, con algunos matices, un retrato bastante aproximado de la flora microbiana intestinal. Que los únicos aislamientos de especies anaerobias se hayan producido en colon, que la mayoría hayan sido Gram negativos (fundamentalmente *Escherichia coli*), sobretodo en dicha

localización y que en las porciones más altas del tubo digestivo predominaran Gram positivos y hongos, es un resultado similar al de otras series publicadas [26,53,142,154,161,176].

Llama la atención que los aislamientos biliares sean predominantemente de Gram negativos, cuando la lógica, debido a su proximidad a la porción gastroduodenal, haría suponer que deberían ser más parecidos a los de ésta. Sin embargo nuestros resultados están de acuerdo con los obtenidos en series publicadas previamente [177,178], en los que se observa el predominio de Gram negativos y una escasa incidencia de especies fúngicas.

También cabría señalar la proporción de especies de *Klebsiella* que se han aislado en nuestra serie, que con un 25% se convierte en la segunda bacteria más frecuente tras *Escherichia coli*. Como decimos, es un porcentaje elevado con respecto a lo publicado en otras series [52,154] y llama la atención porque es una especie que hasta ahora se presuponía más relacionada con infecciones hospitalarias que comunitarias.

La proporción de Gram positivos en el grupo Comunitario de nuestra serie es similar a la de otras series [154]. En cuanto a las especies fúngicas, aisladas en un 10,7%, suponen una proporción intermedia entre lo publicado previamente, con porcentajes que oscilan entre el 3%[154] y el 17,9%[52].

Encontramos diferencias con otras series en el aislamiento de anaerobios, pues obtenemos un porcentaje realmente bajo ( $n=3$ . 10,71%) cuando se compara con series como la de Montravers *et al* [154], en la que hallan un 25% de anaerobios. Este hecho ya se ha comentado anteriormente en este trabajo y consideramos que podría deberse a la recogida, traslado o procesado de las muestras microbiológicas.

En cuanto a las resistencias de los Gram negativos observadas en el grupo Comunitario (**Tabla 20**), hemos encontrado que si bien hay un 75% de resistencias a ampicilina, el resto de antibióticos comúnmente utilizados siguen conservando un grado elevado de eficacia. De forma llamativa, no encontramos resistencias a cefalosporinas de tercera generación y sólo un 10% a las de segunda generación. Es incluso sorprendente la baja incidencia de resistencias a quinolonas que hemos encontrado, sobre todo teniendo

en cuenta que *Escherichia coli* (como dijimos, el Gram negativo más frecuente) presenta cifras crecientes de resistencias a esta familia de antibióticos por su uso indiscriminado en el tratamiento de las infecciones urinarias [161]. Este resultado se ha obtenido en otros estudios nacionales, en los que se ha observado que los aislamientos de cepas con betalactamasas de espectro extendido son más frecuentes en muestras de orina que en las intraperitoneales [179]. El no encontrar resistencias a amikacina, convierte a este aminoglucósido en el más seguro para su uso empírico.

En cuanto a los anaerobios, queremos destacar que hemos encontrado resistencias a metronidazol en los dos microorganismos identificados. Como hemos expuesto anteriormente, suponemos que la implicación de las especies anaerobias en este cuadro debe ser mayor que la encontrada en nuestra serie, por lo que no podemos afirmar que el metronidazol no sea un fármaco seguro.

Al igual que ocurre con los Gram negativos, las resistencias observadas en gérmenes Gram positivos son realmente escasas. Por último, las especies fúngicas aisladas no han tenido resistencias a fluconazol.

Ya hemos comentado con anterioridad que las guías clínicas actuales [159,161] desaconsejan la toma de cultivos en las infecciones intraabdominales comunitarias, por su escasa utilidad para el tratamiento antibiótico. Nuestros resultados apoyan esta idea. Pero existe la duda en la comunidad científica de si dichas recomendaciones, hechas para infecciones intraabdominales en general, que incluyen infecciones potencialmente tan poco graves como las apendicitis agudas, podrían aplicarse a los pacientes sépticos.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, un régimen antibiótico que incluyera una cefalosporina de tercera generación, piperacilina/tazobactam o ertapenem, sería efectivo en todos los casos. Las resistencias encontradas a metronidazol hacen dudar sobre la conveniencia del uso de una cefalosporina de tercera generación asociada al mismo. En cuanto a las quinolonas, resulta difícil recomendar su utilización cuando muchos otros autores [167,180,181] las desaconsejan por las elevadas resistencias observadas en *Escherichia coli*, pero lo cierto es que en nuestra serie no las hemos demostrado.

### **Aislamientos y resistencias en el grupo Nosocomial**

Desde un punto de vista puramente teórico, pues es importante subrayar que la literatura científica sobre este punto es escasa, los aislamientos en el grupo Nosocomial deberían mostrar una distribución diferente a la del grupo Comunitario. Causa de esto sería la alteración de la flora bacteriana inducida por el ingreso hospitalario y la mayor incidencia de tratamientos antibióticos. Así, cabría esperar un mayor aislamiento de especies multirresistentes. Por este motivo, las guías clínicas vigentes [53,161] recomiendan el uso de terapias basadas en carbapenems o piperacilina/tazobactam, para aumentar las posibilidades de éxito.

En nuestra serie no hemos encontrado diferencias importantes en la distribución de especies microbianas entre los grupos Comunitario y Nosocomial (**Gráficas 4 y 5**). *Escherichia coli* sigue siendo la especie más prevalente (**Tablas 16 y 18**). Los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* han descendido de cinco en el grupo Comunitario, a uno en el Nosocomial y sólo se ha obtenido un aislamiento de *Candida albicans*. Por el contrario, Montravers *et al* [154] sí han observado cambios, como un descenso en la proporción de *Escherichia coli* y *Streptococcus sp* y un aumento de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Candida*.

La obtención de aislamientos de *Enterococcus sp* ha sido motivo de controversia en los últimos años, al no existir consenso sobre su significado ni sobre el tratamiento más adecuado. Algunos trabajos demuestran un aumento de la morbilidad cuando se aísla esta especie [182], mientras que otros han tenido resultados contrarios [154]. En nuestra serie no hemos observado mayor incidencia de aislamientos de *Enterococcus sp* en el grupo Nosocomial. Sólo se ha obtenido un aislamiento en cada uno de los grupos. Por ello, no podemos averiguar si su presencia podría resultar de utilidad como marcador pronóstico y mucho menos proponer cambios en el tratamiento antibiótico ante la posibilidad de su aparición. Lo mismo ocurre con los aislamientos fúngicos, que han sido escasos en general (un total de cuatro) y, al contrario de lo que cabría esperar, más frecuentes en el grupo Comunitario (tres aislamientos) (**Tablas 16 y 18**).

Como hemos comentado, las diferencias en las especies microbianas aisladas, entre ambos grupos, pueden tener importancia clínica por las posibles resistencias a los

antibióticos usados habitualmente. Cuando analizamos las resistencias (**Tablas 20 y 21, Gráficas 6 y 7**) observamos que se han modificado con respecto del grupo Comunitario. Entre los Gram negativos encontramos un aumento de resistencias a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y un incremento en las resistencias a quinolonas.

Quizá los mayores cambios se observan en las resistencias de los Gram positivos, que muestran un aumento de las mismas frente a las encontradas en el grupo Comunitario. No se han encontrado resistencias frente a gluco péptidos.

Nuestros resultados, en cuanto a las resistencias antibióticas en la flora de las peritonitis nosocomiales, coinciden con lo observado en otras series [53,161,182]. En este sentido, tanto la piperacilina/tazobactam, como los carbapenems o los aminoglucósidos siguen siendo efectivos para el tratamiento empírico de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal nosocomial, asociados siempre a algún fármaco que cubra Gram positivos, como los glicopéptidos. La adición de tratamiento antifúngico no se ve apoyada por los resultados que hemos obtenido, lo que concuerda con la evidencia científica existente en la actualidad, que sugiere su uso sólo cuando los aislamientos microbianos demuestren la existencia de hongos [161].



### **11. PROTEÍNA C REACTIVA EN LA SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL**

La proteína C reactiva es, en un gran número de hospitales en todo el mundo, el marcador de sepsis por excelencia. En los estudios de nuevos marcadores, éstos suelen compararse con ella. En nuestra serie, de pacientes con sepsis grave de origen abdominal, la proteína C reactiva no permite predecir al ingreso ni a lo largo del periodo de observación el pronóstico de los pacientes. El marcador se mantiene elevado tras el estímulo quirúrgico y no se normaliza a lo largo del tiempo de estudio. Nuestro resultado concuerda con el de otros autores como Meisner *et al* [183], Mokart *et al* [184], Dahaba *et al* [171], Rau *et al* [44] o Schuetz *et al* [24]. Estos trabajos señalan que el estímulo quirúrgico influye en los niveles del marcador pero que, debido a su cinética, más lenta que la de otros marcadores, no resulta ser una buena herramienta diagnóstica ni pronóstica en este tipo de patología.

En nuestro estudio de la evolución de este marcador no se encontraron diferencias significativas entre los grupos Éxitus y Supervivientes. En la serie Global observamos una tendencia al descenso. No obstante, en el grupo Éxitus se aprecia un ascenso entre los días primero y tercero.

Así, y aunque en otras patologías, como en las neumonías [185], se ha demostrado su capacidad discriminatoria en la evolución, este resultado no parece extrapolable a la población de pacientes de nuestro estudio. Esto probablemente sea debido, como decíamos, a que los niveles elevados de proteína C reactiva que presentan los pacientes a su ingreso en Reanimación se deban al propio estímulo quirúrgico y éstos no varían significativamente durante el postoperatorio inmediato[186].

## 12. CARACTERÍSTICAS DE LA PROCALCITONINA EN LA SEPSIS GRAVE DE ORIGEN ABDOMINAL

La primera limitación que encontramos a la hora de evaluar este biomarcador es la gran variabilidad en sus niveles que presentan los pacientes al ingreso e incluso el solapamiento de los mismos entre los grupos Éxitus y Supervivientes. Esta característica de la procalcitonina se observa en los resultados de todos los trabajos consultados, por ejemplo, los de Cheval *et al* [187], Kindberg *et al* [188], Rau *et al* [44], Novotny *et al* [35], Charles *et al* [89], Schneider *et al* [189], Karlsson *et al* [88] o Reinhart *et al* [190]. Algunos autores señalan incluso que es esperable mayor variabilidad en los niveles del marcador cuanto más graves sean las patologías [191]. Para reducir la dispersión, algunos autores [69] proponen realizar mediciones seriadas. En nuestro trabajo esperábamos encontrar menor dispersión en los valores obtenidos debido a que nuestra población es homogénea, a diferencia de lo que ocurre en muchos otros estudios realizados hasta el momento. Sin embargo, esto no ha ocurrido.

A pesar de que se asuma la gran variabilidad de los marcadores biológicos como algo inherente a la naturaleza de los mismos, esto puede restar significación a los resultados estadísticos.

Como demuestran otros trabajos [5,35,87,171] y dado que está comúnmente aceptado que la procalcitonina es un marcador de gravedad y de pronóstico, sería esperable que los pacientes que posteriormente fallecieron, presentaran niveles superiores del marcador al ingreso en la Unidad de Reanimación. Sin embargo, en nuestra serie, hemos encontrado determinaciones más elevadas en los pacientes del grupo Supervivientes. Nuestro resultado por tanto, podría no parecer lógico o por lo menos no el esperable. No obstante, hay que tener en cuenta que existen pocas series en la literatura científica que tengan exclusivamente como objeto de estudio a pacientes con sepsis grave de origen abdominal.

Como indican Meisner *et al* [83] el estrés quirúrgico tiene un componente en la elevación de niveles del marcador. Quizá habría que tener en cuenta que en los pacientes con sepsis de origen abdominal podría haber una dinámica de

procalcitonina, diferente[192] a la que se observa en el resto de patologías y no totalmente conocida[83,193].

Pasamos a exponer las características del comportamiento de este marcador en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal y los factores por los que se ve influido, aparte del trauma quirúrgico.

### **12.1 Procedencia de los pacientes**

En nuestro estudio observamos niveles del marcador más elevados en los pacientes con infecciones intraabdominales graves con origen en la Comunidad (37,53ng/mL) que entre los del grupo Nosocomial (13,29ng/mL) (**Tabla 39**). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa. Estos resultados no eran los esperables, puesto que las infecciones de origen hospitalario suelen ser, por definición, más graves que las comunitarias. No obstante, esta diferencia concuerda con los datos obtenidos por Charles *et al* [194] y Karlsson *et al* [88]. Estos autores concluyen que esta tendencia quizá sea debida al uso previo de antibióticos. Como veremos más adelante en el apartado 7.8, Exposición previa a antimicrobianos, ésa tampoco parece ser la causa en nuestro grupo de pacientes. Quizá esta diferencia tenga la misma justificación que aquella que observamos en las determinaciones entre los grupos Éxitus y Supervivientes, es decir, que los pacientes que están en mejores condiciones sean capaces de producir mayores niveles del marcador.

### **12.2 Edad y sexo**

En nuestra serie hemos observado que los pacientes más añosos presentan niveles de procalcitonina inferiores a los pacientes más jóvenes. Esta tendencia no es estadísticamente significativa, aunque en la literatura se indica que la edad no influye en el aclaramiento de este marcador [74]. La afectación de la respuesta ante estímulos inmunógenos que encontramos en los pacientes mayores, podría ser uno de los

motivos por los que dichos pacientes tiendan a presentar niveles inferiores del marcador, pues el papel de la procalcitonina en el sistema inmune no se ha dilucidado todavía [37]. En cambio, en el estudio de Schioppa *et al* [195] sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes previamente sanos y su relación con los niveles de procalcitonina, encuentran que una mayor edad se relaciona con niveles superiores del marcador.

Aunque en la literatura se recoge que en el aclaramiento de la procalcitonina no parece influir el sexo[74], en los hombres hemos encontrado niveles de este marcador al ingreso más elevados (**Tabla 41**). Este resultado es similar al que encuentran Schioppa *et al* [195] pero en su serie sólo se incluyen pacientes sanos.

### 12.3 Antecedentes personales

En cuanto a los antecedentes personales evaluados entre la población de pacientes de nuestro estudio, ninguno de ellos pareció influir en los niveles iniciales de este marcador. (**Tabla 41**).

En la población estudiada por Schioppa *et al* [195] la presencia de HTA sistólica y de DM se relacionaba con niveles superiores de procalcitonina. Cabe señalar que su estudio sólo incluye población sana y tiene como objetivo evidenciar la relación entre los niveles del marcador y el riesgo de eventos cardiovasculares.

En la literatura también encontramos referencias a la IRC [196] y a la cirrosis [197,198] y su influencia sobre los niveles de procalcitonina. Con respecto de la IRC y, al igual que en otros estudios[196], no hemos apreciado modificaciones en el marcador. En cuanto a la presencia de cirrosis, pese a que Meisner *et al* [72], en su trabajo con un babuino anhepático, concluyeron que el hígado es uno de los principales productores del marcador. Connert *et al* [197] y Bota *et al* [198] encuentran que, en presencia de cirrosis, la procalcitonina es un marcador válido para monitorizar a estos pacientes en el curso de infecciones bacterianas. En nuestra serie sólo dos pacientes presentaron como antecedente la cirrosis. En ambos se obtuvieron valores por encima de la

normalidad de este marcador, pero no podemos aventurar conclusiones al respecto, debido a la escasa casuística.

#### **12.4 Gravedad al ingreso: APACHE II**

En nuestro estudio no encontramos relación entre los niveles de procalcitonina y la puntuación de la escala APACHE II al ingreso (**Tabla 41**). Nuestro resultado es similar al de Meisner *et al.* Estos autores encuentran que la puntuación de la escala no se correlaciona con los niveles de procalcitonina en pacientes con politraumatismos[183], aunque sí lo hace de un modo débil ( $r=0,17$ ) [199] en una población heterogénea de pacientes ingresados en una UCI quirúrgica. Como decimos, nosotros no hemos encontrado dicha relación. Cabría señalar que a diferencia de la población estudiada por Meisner *et al*[199], la nuestra es más homogénea en cuanto al diagnóstico. Como vimos, la puntuación de la escala APACHE II al ingreso sí se relaciona con mortalidad y también lo hacen los niveles de procalcitonina, aunque no se relacionen entre ellos.

#### **12.5 Tiempo de evolución**

En nuestra serie, el tiempo de evolución no influye en los niveles de la procalcitonina (**Tabla 41**). Nuestros resultados son similares a los de Charles *et al*[194] para las bacteriemias. En cambio, otros autores, como Ivancevic *et al* [6], refieren que el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas parece influir en los niveles del marcador. Dichos niveles aumentan más cuanto mayor es el tiempo de evolución en pacientes sépticos. No obstante, el estudio se refiere a valores preoperatorios de procalcitonina y no a determinaciones postoperatorias como en nuestro trabajo. Podría ser que la influencia del estímulo quirúrgico contrarrestara la del tiempo de evolución.

### 12.6 Positividad de los cultivos

En nuestra población de pacientes con sepsis grave de origen abdominal, hemos demostrado que la obtención de cultivos positivos influye en los niveles del marcador (**Tabla 41**). Nuestro resultado es similar al de otros autores como Cheval *et al* [187], Christ-Crain *et al* [3], Nakamura *et al* [200], Karlsson *et al* [88] o Schuetz *et al* [60].

Este resultado parece lógico, dado que la positividad del cultivo reflejaría una mayor carga bacteriana, que debería desencadenar una mayor respuesta por parte del huésped y, en consecuencia, una mayor producción de procalcitonina.

### 12.7 Tipo de microorganismo causal

Hemos encontrado que la naturaleza de los aislamientos (microorganismos Gram positivos o Gram negativos) influye en los niveles del marcador, relacionándose la presencia de Gram negativos con niveles superiores del marcador (**Tabla 41**). Nuestros resultados son similares a los de autores como Charles *et al* [89], que encuentran niveles superiores de procalcitonina en las septicemias en las que se aíslan bacterias Gram negativas. En cambio, autores como Cheval *et al* [187], Clec'h *et al* [5,86] o Rau *et al* [44] encuentran que la naturaleza de los aislamientos no influye en los niveles de este marcador. Las poblaciones objeto de estos últimos trabajos, son más heterogéneas que la del nuestro o que la de Charles *et al* [89], excepto la de Rau *et al* [44], pero hay que considerar que los pacientes con peritonitis secundarias no postoperatorias de su estudio no se encontraban en estado crítico.

Con respecto a los aislamientos de hongos, no hemos encontrado que su presencia influya en los niveles de procalcitonina, mientras que para Martini *et al* [61] se relacionan con determinaciones inferiores (<2ng/mL) del marcador. A este respecto cabe señalar que en nuestra serie, de los cuatro aislamientos de hongos en los cultivos iniciales, sólo en uno de ellos no se aislaron también bacterias. No podemos, por lo tanto, inferir conclusiones sobre este punto.

### 12.8 Exposición previa a antimicrobianos

La exposición a antibióticos podría influir en los niveles de procalcitonina por la disminución del número de cepas de microorganismos. Sin embargo, en la población de pacientes de nuestro estudio, la antibioterapia previa, como tratamiento de otras patologías o de la enfermedad subsidiaria de tratamiento quirúrgico, no influye en los niveles de procalcitonina (**Tabla 41**). A este respecto encontramos diferentes resultados en la literatura. Para Schuetz *et al* [60] la antibioterapia previa sí disminuye los niveles del marcador y especulan que sea por la disminución de la carga bacteriana o como consecuencia directa del tratamiento antibiótico. Charles *et al* [194] concluyen que su influencia es discutible y Clec'h *et al* [86] obtienen resultados similares a los nuestros, aunque ellos se centran sólo en el tratamiento antibiótico de naturaleza profiláctica. De los dos grupos de estudio sólo Clec'h *et al* [86] incluyen en su trabajo pacientes quirúrgicos, además de médicos, en situación de shock séptico.

### 12.9 Infección primaria y lugar de pérdida de integridad en el tubo digestivo

Quizá habría que esperar niveles superiores de procalcitonina en las infecciones intraabdominales con salida de material fecaloideo a la cavidad abdominal, puesto que la carga bacteriana se supone superior [43,142], o en aquellas de origen biliar, por la respuesta masiva que la bilis puede desencadenar en el peritoneo [136]. Esto no parece ser así, al menos en nuestra serie. No hemos encontrado que el tipo de infección primaria o el lugar de pérdida de integridad en el tubo digestivo influyan en los niveles de procalcitonina, como también concluyen Rau *et al* [44] en su estudio de peritonitis secundarias no postoperatorias. Sí encontramos una tendencia a que en las sepsis graves de origen biliar existan niveles del marcador inferiores a 5ng/mL (**Tabla 40**). A este respecto y como expresamos anteriormente, son muy escasos los estudios que se centren, exclusivamente, en pacientes tratados con cirugía digestiva mayor.

### 12.10 Disfunción y fallo renal agudos

En nuestra serie, la función renal al ingreso no influye en los niveles de procalcitonina (**Tabla 41**). Sí encontramos que los pacientes con disfunción renal del grupo Supervivientes presentaron cifras del marcador más elevadas. Estos niveles fueron superiores tanto a los que se obtuvieron en los individuos con disfunción renal del grupo Éxitus como a los que se encontraron en aquellos pacientes (Supervivientes o Éxitus) que no presentaron dicha alteración al ingreso. (**Tabla 42**).

En la literatura, algunos autores, como Meisner *et al* [201] afirman que el fallo renal no influye en los niveles pico de procalcitonina, mientras que otros, como Karlsson *et al* [88] o Amour *et al* [91], sí han encontrado relación entre la disfunción renal y los niveles del marcador. Cabría señalar que sus poblaciones de estudio son distintas de la nuestra ya que Amour *et al* [91] incluyen pacientes tras cirugía vascular y Karlsson *et al* [88] pacientes críticos médicos y quirúrgicos y ninguno de ellos establece grupos según la evolución.

### 12.11 Número de órganos disfuncionantes al ingreso

Como marcador de gravedad, sería esperable que a mayor número de órganos disfuncionantes existieran mayores niveles de procalcitonina. Nosotros hemos valorado con la escala SOFA el fallo o la disfunción de órganos (2 puntos o más) de los pacientes al ingreso y observamos que el número de órganos disfuncionantes no parece influir en los niveles del marcador. Nuestro resultado no coincide con el de Luzzani *et al* [82]. Ellos encuentran que existe una correlación lineal entre el fallo de órganos, expresado mediante la escala SOFA y los niveles de procalcitonina. No obstante, su serie incluye pacientes médicos y quirúrgicos y nosotros sólo nos referimos a pacientes con sepsis grave de origen intraabdominal que han recibido tratamiento quirúrgico.



### **12.12 Puntuación SOFA**

Con respecto a la relación entre los niveles de procalcitonina y la gravedad del paciente al ingreso, valorada mediante la puntuación de la escala SOFA, observamos una relación estadísticamente significativa entre ambas,  $r=0,215$  ( $p<0,05$ ). Valores de procalcitonina inferiores a 25ng/mL se relacionaban con puntuaciones SOFA medias de  $6\pm 3,03$  puntos y valores iguales o superiores a 25ng/mL con puntuaciones SOFA medias de  $8,23\pm 2,3$  puntos ( $p<0,008$ ). (**Tabla 43**).

Este resultado concuerda con el de otros autores como Meisner *et al* [199], Luzzani *et al* [82], Castelli *et al* [87] o Dahaba *et al* [171], que encuentran que, a mayor puntuación en la escala SOFA, mayor es la liberación de procalcitonina, aunque presenten correlaciones débiles. Guan *et al* [191] también encuentran esta relación entre procalcitonina y SOFA, aunque se refieran a las ocasiones en las que las detecciones de procalcitonina son superiores a 10ng/mL y además su población es escasa y no quirúrgica.

### **12.13 Evolución del marcador a lo largo del tiempo de observación**

En la literatura encontramos autores que consideran que la sepsis es un síndrome clínico demasiado complejo como para reducir su estudio o valoración a la determinación de un único parámetro [3,202].

En nuestro trabajo, pese a encontrar al ingreso valores diferentes de procalcitonina entre los grupos Éxitus y Supervivientes, los rangos se entrecruzan y no podemos establecer niveles del marcador que se relacionen específicamente con el pronóstico. Por ello decidimos estudiar la cinética del marcador a lo largo del tiempo de observación.

Muchos son los autores que consideran que la cinética de la procalcitonina se relaciona con la evolución [203], el pronóstico [24,88,191,202] o un tratamiento correcto [5,25,38,76].

En nuestra población, a lo largo del ingreso, los niveles de procalcitonina disminuyen, globalmente y con significación estadística, entre los días 1º y 7º. (**Tabla 38**).

Al igual que refieren autores como Dahaba *et al* [7], en nuestro trabajo hemos observado que en el grupo Supervivientes la disminución de los niveles del marcador es más acusada (con un valor medio de 25,67ng/mL entre los días 1º y 7º) que en el grupo Éxitus (2,05ng/mL de media)( $p < 0,05$ ) (**Tablas 38 y 44 y Gráfica 19**). Esto concuerda también con los resultados publicados por Kibe *et al*[4] que indican que cuando los pacientes quirúrgicos evolucionan sin complicaciones los niveles característicamente elevados del 1º día del postoperatorio, disminuyen bruscamente durante los dos días siguientes. Otros autores sugieren que, en ocasiones, estos niveles pueden mantenerse elevados hasta el tercer día, sin que ello signifique que existan complicaciones [83].

Por el contrario, en el grupo Éxitus los niveles tienden a mantenerse persistentemente elevados, siendo estadísticamente significativa ( $p < 0,02$ ) la elevación existente entre los días 1º y el 3º (**Tabla 38 y Gráfica 19**). Esta situación concuerda con los resultados publicados por Schroder *et al* [34], Reith *et al* [58], Harbarth *et al* [204], Clec'h *et al* [5], Castelli *et al* [87] o Rau *et al* [44].

Evaluando el porcentaje de descenso entre los días 1º y 3º, observamos, en el grupo Supervivientes, que existe una ligera tendencia a la disminución con un descenso medio del 7%. En el grupo Éxitus, en cambio, encontramos un ascenso medio del 157% ( $p = 0,026$ ) (**Tabla 45**). Aún así, no pudimos establecer un punto de corte porcentual porque, de nuevo, la dispersión es muy importante. Algunos autores sí proponen porcentajes de descenso relacionados con la curación: un descenso del 50% entre los días 2º y 3º [88], un descenso superior al 25% [191] o un descenso mayor o igual al 30% en las primeras 48 horas [25].

Así, los pacientes del grupo Supervivientes, presentan una disminución en los niveles de procalcitonina a lo largo del ingreso, frente a los del grupo Éxitus, que muestran valores persistentemente elevados. No obstante no hemos podido establecer porcentajes de descenso que se relacionen con el pronóstico de nuestros pacientes.

#### **12.14 Valor pronóstico de la procalcitonina en el día 7º de observación**

Como indicamos en los Resultados, el valor de la procalcitonina que más se relaciona con el pronóstico de los pacientes es el del 7º día (**Tabla 46**).

Que sea en los momentos más tardíos de observación cuando se encuentren valores determinantes desde el punto de vista pronóstico en los pacientes con sepsis grave de origen abdominal ya lo refieren otros autores. Meisner *et al* [199] los encuentran a partir del 4º día de ingreso, Dahaba *et al* [7], encuentran mejores sensibilidad y especificidad pronóstica del marcador en el sexto día de observación y Rau *et al* [44] señalan que a partir de la primera semana, el curso de los niveles de procalcitonina permite asesorar el pronóstico de los pacientes. Hemos de compartir con Dahaba *et al* [7] que un valor predictivo tan tardío, no ayuda al clínico en los primeros días de evolución de estos pacientes, que son los más críticos para la toma de decisiones terapéuticas.

En nuestra serie, niveles de procalcitonina en el 7º día, mayores o iguales a 3,5ng/mL detectarían mortalidad con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 73%. (**Gráfica 22**). Que la especificidad sea superior a la sensibilidad es algo que observan también Brunkhorst *et al* [205], Dahaba *et al* [171] o Karlsson *et al* [88]. Rau *et al* [37] señalan que es la gran variabilidad del marcador la responsable de su disminuida sensibilidad.

## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. Los pacientes afectos de sepsis grave de origen abdominal son mayores de 60 años. La hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus son las patologías de base más frecuentes en estos pacientes.
2. Podemos afirmar que el protocolo antibiótico para infecciones intraabdominales de nuestro hospital es efectivo y ajustado a los aislamientos de nuestro medio.
3. La presencia de insuficiencia renal crónica subsidiaria o no de hemodiálisis, puntuaciones ASA superiores a dos, así como el número de órganos con disfunción/fallo al ingreso, la función renal a lo largo del mismo y sobre todo la edad, influyen en la evolución de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal.
4. La procalcitonina es superior a la proteína C reactiva en el seguimiento y pronóstico de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal. Los valores de procalcitonina al ingreso no permiten identificar de manera precisa el pronóstico de los pacientes, pero su dinámica durante los primeros días de ingreso, así como su valor en el día 7º de observación, permiten identificar el destino de estos pacientes.
5. El valor al ingreso de la escala APACHE II identifica el pronóstico de los pacientes con sepsis grave de origen abdominal.
6. La evolución de la puntuación de la escala SOFA durante los primeros días del ingreso, mejor que su valor al inicio del cuadro, es un indicador pronóstico fiable en la sepsis grave de origen abdominal.



# **ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS**

**ANEXO**





## Índice tablas

Tabla 1. Escala APACHE II	44
Tabla 2. Escala SOFA	46
Tabla 3. Distribución por sexo, origen de la sepsis y procedencia en el serie Global	70
Tabla 4. Antecedentes personales de interés más frecuentes	70
Tabla 5. Localización anatómica de la infección intraabdominal	71
Tabla 6. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios	72
Tabla 7. Puntuación de las escalas de gravedad al ingreso	73
Tabla 8. Distribución por grupos de puntuación ASA	73
Tabla 9. Puntuación de la escala SOFA por sistemas al ingreso en la serie Global	74
Tabla 10. Afectación de órganos al ingreso	75
Tabla 11. Distribución de los pacientes en los grupos de estudio Éxitus y Supervivientes	75
Tabla 12. Antibioterapia previa la ingreso	76
Tabla 13. Antibioterapia empírica principal y asociaciones en la serie Global	77
Tabla 14. Aislamientos en la serie Global por especie aislada	78
Tabla 15. Aislamientos microbiológicos en la serie Global según la localización anatómica	79
Tabla 16. Aislamientos microbiológicos en el grupo Comunitario por especie aislada	81
Tabla 17. Aislamientos microbiológicos en el grupo Comunitario según la localización anatómica	82
Tabla 18. Aislamientos microbiológicos en el grupo Nosocomial	84
Tabla 19. Aislamientos microbiológicos en el grupo Nosocomial según la localización anatómica	84
Tabla 20. Resistencias a antibióticos en los aislamientos del grupo Comunitario	85
Tabla 21. Resistencias a antibióticos en los aislamientos del grupo Nosocomial	87
Tabla 22. Características generales de los pacientes según la evolución	90
Tabla 23. Origen y Procedencia según la evolución	90
Tabla 24. Antecedentes personales según la evolución	91
Tabla 25. Localización anatómica del foco infeccioso intraabdominal	92
Tabla 26. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios	93
Tabla 27. Estancia media en la Unidad de Reanimación	93
Tabla 28. Puntuación APACHE II al ingreso según la evolución	94
Tabla 29. Puntuación ASA al ingreso y distribución por grupos según la evolución	94
Tabla 30. Afectación de órganos al ingreso por grupos según la evolución	96

Tabla 31. SOFA por órganos y disfunción de órganos al ingreso según la evolución	97
Tabla 32. Antibioterapia previa y antibioterapia empírica según la evolución	98
Tabla 33. Positividad de cultivos y naturaleza de los aislamientos según la evolución	99
Tabla 34. Valores de la escala SOFA en los distintos momentos de observación y su dinámica según la evolución	100
Tabla 35. Función renal según la evolución	104
Tabla 36. Valores de PCR globales y por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los diferentes momentos del estudio	107
Tabla 37. Incrementos medios de PCR por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los distintos momentos del estudio	107
Tabla 38. Valores de procalcitonina globales y por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los distintos momentos del estudio	109
Tabla 39. Valores de procalcitonina según el origen (Comunitario o Nosocomial) de los pacientes en los distintos momentos del estudio	111
Tabla 40. Tabla de contingencia para pérdida de integridad biliar	115
Tabla 41. Distintos factores y su influencia en los niveles de procalcitonina al ingreso	116
Tabla 42. Diferencias en los niveles de procalcitonina según la presencia de disfunción renal (DR) y la evolución	117
Tabla 43. Relación entre puntuación SOFA día 1 y niveles de procalcitonina de 25 ng/mL	117
Tabla 44. Incrementos medios de procalcitonina por grupos (Éxitus y Supervivientes) en los distintos momentos del estudio	118
Tabla 45. Incrementos porcentuales de la procalcitonina entre los días 1º y 3º	119
Tabla 46. Procalcitonina en el día 7 y según la evolución de los pacientes	119

## Índice Figuras y Gráficas

Figura 1. Peritoneo.	27
Gráfica 1. Localización anatómica de la infección intraabdominal en la serie Global	72
Gráfica 2. Distribución por grupos de puntuación ASA	74
Gráfica 3. Especies microbianas aisladas en la serie Global	79
Gráfica 4. Especies microbianas aisladas en el grupo Comunitario	80
Gráfica 5. Especies microbianas aisladas en el grupo Nosocomial	83
Gráfica 6. Resistencias a antibióticos en los Gram negativos aislados en los grupos Comunitario y Nosocomial	88
Gráfica 7. Resistencias a antibióticos en los Gram positivos aislados en los grupos Comunitario y Nosocomial	88
Gráfica 8. Características demográficas de los pacientes según la evolución	90
Gráfica 9. Localización anatómica del foco infeccioso según la evolución	92
Gráfica 10. Hallazgos macroscópicos intraoperatorios según la evolución	93
Gráfica 11. Distribución por grupos de puntuación ASA según la evolución	95
Gráfica 12. Distribución por grupos ASA según la evolución	95
Gráfica 13. Positividad de cultivos y naturaleza de los aislamientos según la evolución	99
Gráfica 14. Valores de la escala SOFA en los distintos momentos de observación según la evolución	101
Gráfica 15. Evolución de la escala SOFA por grupos (Éxito y Supervivientes)	102
Gráfica 16. Curva ROC de la escala SOFA en el día 7 de observación	103
Gráfica 17. Evolución de la proteína C reactiva en serie Global y por Grupos (Éxito y Supervivientes)	108
Gráfica 18. Valores de procalcitonina en los distintos momentos de observación según la evolución	110
Gráfica 19. Evolución de la procalcitonina por grupos (Éxito y Supervivientes)	111
Gráfica 20. Valores de procalcitonina en los distintos momentos de observación según el origen	112
Gráfica 21. Evolución de la procalcitonina por grupos (Comunitario y Nosocomial)	113
Gráfica 22. Curva ROC para los valores de procalcitonina en el día 7 de observación	120

## TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES INTRAABDOMINALES

### 1. INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMUNITARIAS.

Gravedad	Tratamiento antibiótico recomendado
Leve/Moderada	Amoxicilina/Clav (2g/8h)(+Tobramicina (300 mg/24h) <i>si uso previo antibióticos</i> ) Ceftriaxona (2g/24h) o Cefotaxima (1g/8h) + Metronidazol (1500mg/24h)
Grave	Ertapenem (1g/24h) Piperacilina/Tazobactam (4g/8h)

#### Alérgicos a Beta-lactámicos

Tratamiento antibiótico recomendado
Aztreonam (1g/8h) + Metronidazol (1500mg/24h)
Tigeciclina (100mg de carga y luego 50mg/12h)

**Duración del ttº:** entre 5 y 7 días, dependiendo de la gravedad de la infección y de la enfermedad de base. En caso de apendicitis gangrenosa o absceso apendicular durará 72 horas.

**En infecciones no apendiculares, como diverticulitis, colecistitis, colangitis o perforación colónica se recomienda usar la pauta antibiótica de infección grave: Ertapenem o Piperacilina/Tazobactam.**

En todos los casos en que sea posible, se deben obtener muestras para estudios microbiológicos.

### 2. PERITONITIS O ABSCEOS INTRAABDOMINALES POSTOPERATORIOS, O EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.

Gravedad	Tratamiento antibiótico recomendado
Moderada	
Precoces	Cefepime (2g/8h) + Metronidazol (1500mg/24h) Ertapenem (1g/24h)
Tardías	Piperacilina/Tazobactam (4g/8h) Tigeciclina (100mg de carga y luego 50mg/12h) + Ciprofloxacino (400mg/12h)

Se puede considerar la asociación de **Teicoplanina** (400mg/24h) o **Vancomicina** (1g/24h), **Amikacina** (1g/24h) y **Fluconazol** (200mg/12h) según la gravedad del paciente. En estas situaciones, el **Ertapenem** y la **Tigeciclina** se consideran de segunda elección.

Paciente grave	Tratamiento antibiótico recomendado
	Imipenem o Meropenem ± Glicopéptido ± Amikacina ± Fluconazol

El límite entre infecciones **precoces** y **tardías** se sitúa entre los 7 y los 10 días y se refiere a la posibilidad de que el paciente esté colonizado por microorganismos multiresistentes.

La asociación de **Amikacina** dependerá del estado clínico del paciente. Se recomienda usarla en infecciones graves. En el resto de los pacientes es opcional. En insuficiencia renal se puede sustituir por **Ciprofloxacino** (400mg/12h).

La asociación de **Teicoplanina** o **Vancomicina** se considerará especialmente en hospitalizaciones prolongadas. La dosificación de Teicoplanina es de 400mg/12h el primer día hasta completar 3 dosis y luego 400mg/24h. La de Vancomicina es de 1g/12h. En caso de insuficiencia renal se deben sustituir por **Linezolid** (600mg/12h), hasta recibir los resultados microbiológicos.

La asociación con **Fluconazol** (400mg/12h) es opcional, pero se recomienda en hospitalizaciones prolongadas y en perforaciones del tracto digestivo superior. Si hay sospecha de especies de *Candida* resistentes a fluconazol, se puede iniciar el tratamiento con **Voriconazol**, **Caspofungina** o **Anidulafungina** hasta recibir los resultados de los cultivos.

Las pautas propuestas en este protocolo se deben evaluar a las 48-72 horas. Según evolución, resultados microbiológicos y respuesta se realizarán ajustes terapéuticos.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G *et al.*: **Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study.** *J Hosp Infect* 2011, **77**: 58-63.
2. Pierrakos C, Vincent JL: **Sepsis biomarkers: a review.** *Crit Care* 2010, **14**: R15.
3. Christ-Crain M, Muller B: **Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?** *Swiss Med Wkly* 2005, **135**: 451-460.
4. Kibe S, Adams K, Barlow G: **Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care.** *J Antimicrob Chemother* 2011, **66 Suppl 2**: ii33-ii40.
5. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P *et al.*: **Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock.** *Crit Care Med* 2004, **32**: 1166-1169.
6. Ivancevic N, Radenkovic D, Bumbasirevic V, Karamarkovic A, Jeremic V, Kalezic N *et al.*: **Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis.** *Langenbecks Arch Surg* 2008, **393**: 397-403.
7. Dahaba AA, Metzler H: **Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator?** *Minerva Anesthesiol* 2009, **75**: 447-452.
8. Marshall JC, Dellinger RP, Levy M: **The Surviving Sepsis Campaign: a history and a perspective.** *Surg Infect (Larchmt)* 2010, **11**: 275-281.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J *et al.*: **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** *Crit Care Med* 2004, **32**: 858-873.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R *et al.*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.** *Intensive Care Med* 2008, **34**: 17-60.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM *et al.*: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Crit Care Med* 2013, **41**: 580-637.
12. Schein M, Wittmann DH, Wise L, Condon RE: **Abdominal contamination, infection and sepsis: a continuum.** *Br J Surg* 1997, **84**: 269-272.
13. Pieracci FM, Barie PS: **Management of severe sepsis of abdominal origin.** *Scand J Surg* 2007, **96**: 184-196.
14. Paugam-Burtz C, Dupont H, Marmuse JP, Chosidow D, Malek L, Desmonts JM *et al.*: **Daily organ-system failure for diagnosis of persistent intra-abdominal sepsis after postoperative peritonitis.** *Intensive Care Med* 2002, **28**: 594-598.



## Bibliografía

15. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S *et al.*: **Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients.** *World J Surg* 2003, **27**: 379-384.
16. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL: **The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure.** *Chest* 1992, **101**: 1481-1483.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA *et al.*: **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.** *Chest* 1992, **101**: 1644-1655.
18. Sibbald WJ, Marshall J, Christou N, Girotti M, McCormack D, Rostein O *et al.*: **"Sepsis"--clarity of existing terminology ... or more confusion?** *Crit Care Med* 1991, **19**: 996-998.
19. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ *et al.*: **The PIRO concept: P is for predisposition.** *Crit Care* 2003, **7**: 248-251.
20. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R: **The PIRO concept: I is for infection.** *Crit Care* 2003, **7**: 252-255.
21. Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M: **The PIRO concept: R is for response.** *Crit Care* 2003, **7**: 256-259.
22. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J: **The PIRO concept: O is for organ dysfunction.** *Crit Care* 2003, **7**: 260-264.
23. Salluh JI, Bozza PT: **Biomarkers of sepsis: lost in translation?** *Crit Care Med* 2008, **36**: 2192-2194.
24. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B: **Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections.** *Curr Opin Crit Care* 2007, **13**: 578-585.
25. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM *et al.*: **Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome.** *Crit Care* 2009, **13**: R38.
26. Marshall JC, Innes M: **Intensive care unit management of intra-abdominal infection.** *Crit Care Med* 2003, **31**: 2228-2237.
27. Taylor DE, Gutierrez G: **Sepsis and Others Shock Status: Derangements of Oxygen Transport.** In *Intensive Care Medicine*. 4<sup>th</sup> edition. Edited by Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:2023-2031.
28. Marik PE, Varon J: **Sepsis.** In *Intensive Care Medicine*. 4<sup>th</sup> edition. Edited by Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:2031-2044.
29. Varon J, Marik PE: **Multiple Organ Dysfunction Syndrome.** In *Intensive Care Medicine*. 4<sup>th</sup> edition. Edited by Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:2044-2048.

30. Solomkin JS, Moulton JS, Luchette FA: **Diagnosis and Management of Intraabdominal Sepsis**. In *Intensive Care Medicine*. 4<sup>o</sup> edition. Edited by Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:1855-1870.
31. Broche F, Tellado JM: **Defense mechanisms of the peritoneal cavity**. *Curr Opin Crit Care* 2001, **7**: 105-116.
32. Russell JA: **Management of sepsis**. *N Engl J Med* 2006, **355**: 1699-1713.
33. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H *et al.*: **Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study**. *Crit Care Med* 2006, **34**: 344-353.
34. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B: **Procalcitonin as a marker of severity in septic shock**. *Langenbecks Arch Surg* 1999, **384**: 33-38.
35. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H *et al.*: **Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis**. *Am J Surg* 2007, **194**: 35-39.
36. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW: **Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome**. *Intensive Care Med* 2000, **26**: 167-172.
37. Rau B, Kruger CM, Schilling MK: **Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis**. *Langenbecks Arch Surg* 2004, **389**: 134-144.
38. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, Knebel C, Kriner M, Ulm K *et al.*: **Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis**. *Surgery* 2009, **145**: 20-26.
39. Testut L, Jacob O: **Cavidad abdominal y su contenido. Peritoneo**. In *Tratado de Anatomía Topográfica con aplicaciones médicoquirúrgicas*. 4<sup>o</sup> edition Barcelona: Casa Editorial P. Salvat; 1923:84-101.
40. **Abdomen. Aparato digestivo y peritoneo. Peritoneo**. In *Anatomía Humana. Descriptiva, topográfica y funcional. Volume 2*. 9<sup>o</sup> edition. Edited by Rouvière H, Delmas A. Barcelona: Masson,S.A.; 2013:355-379.
41. Guirao Garriga X: **Fundamentos de la infección abdominal**. In *Infecciones quirúrgicas*. 1<sup>a</sup> edition. Edited by Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2006:147-159.
42. Borgonovo G, Amato A, Varaldo E, Mattioli FP: **Definition and classification of peritonitis**. *M+<sup>o</sup>decine et Maladies Infectieuses* 1995, **25**, Supplement 5: 7-12.
43. Malangoni MA, Inui T: **Peritonitis - the Western experience**. *World J Emerg Surg* 2006, **1**: 25.
44. Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA *et al.*: **Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall**

- prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study.** *Arch Surg* 2007, **142**: 134-142.
45. Gupta S, Kaushik R: **Peritonitis - the Eastern experience.** *World J Emerg Surg* 2006, **1**: 13.
46. Sartelli M: **A focus on intra-abdominal infections.** *World J Emerg Surg* 2010, **5**: 9.
47. Goldstein EJ, Snyderman DR: **Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy.** *J Antimicrob Chemother* 2004, **53 Suppl 2**: ii29-ii36.
48. Stafford RE, Weigelt JA: **Surgical infections in the critically ill.** *Curr Opin Crit Care* 2002, **8**: 449-452.
49. Maseda E, Lillo M, Fernandez L, Villagran MJ, Gomez-Rice A, Ramasco F: **[Septic shock due to community-acquired complicated intra-abdominal infection treated with ertapenem: outcome in 25 cases].** *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2008, **55**: 227-231.
50. Barberán López J: **Enterococo.** In *Sepsis Grave*. 1ª edition. Edited by Palencia Herrejón E, Díaz-Alersi R, Gómez Tello V, Lucas Garcia N, Olaechea Astigarraga P. Madrid: Lilly; 2006:95-99.
51. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE: **Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations.** *Crit Care Med* 2002, **30**: 541-547.
52. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL *et al.*: **Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"?** *Surg Infect (Larchmt)* 2009, **10**: 29-39.
53. Guirao X, Arias J, Badia JM, Garcia-Rodriguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F *et al.*: **[Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection].** *Rev Esp Quimioter* 2009, **22**: 151-172.
54. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P *et al.*: **Candida as a risk factor for mortality in peritonitis.** *Crit Care Med* 2006, **34**: 646-652.
55. Rex JH: **Candida in the peritoneum: passenger or pathogen?** *Crit Care Med* 2006, **34**: 902-903.
56. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ: **Candida peritonitis.** *Curr Opin Crit Care* 2007, **13**: 195-199.
57. Álvarez Rocha L, Mourelo Fariña M, Pérez Calvo C: **Staphylococcus aureus resistente a meticilina.** In *Sepsis Grave*. 1ª edition. Edited by Palencia Herrejón E, Díaz-Alersi R, Gómez Tello V, Lucas Garcia N, Olaechea Astigarraga P. Madrid: Lilly; 2006:73-77.
58. Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A: **Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis.** *Intensive Care Med* 2000, **26 Suppl 2**: S165-S169.

59. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: **Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care Med* 2006, **34**: 1996-2003.
60. Schuetz P, Albrich W, Mueller B: **Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future.** *BMC Med* 2011, **9**: 107.
61. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent JL: **Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia.** *J Infect* 2010, **60**: 425-430.
62. Muller B, Christ-Crain M, Schuetz P: **Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection.** *Lancet Infect Dis* 2007, **7**: 498-499.
63. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE *et al.*: **Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock.** *Chest* 2009, **136**: 1237-1248.
64. Vaquero Pérez L, Aldecoa Álvarez-Santullano C, Rico Feijoo J, Gómez Herreras JI: **Marcadores, mediadores y diagnóstico precoz en la sepsis.** In *Sepsis en el paciente quirúrgico*. 1ª edition. Edited by Gilsanz F, Roses R. Barcelona: Glosa; 2004:119-144.
65. Ruiz Alvarez M, García Valdecasas-Gayo S, Coca Martín C: **Marcadores de infección / inflamación. Taller de residentes.** Curso 2005 - 2006 edition. Edited by Asociación Española de Biopatología Médica. Madrid: 2002.
66. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P *et al.*: **C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients.** *Clin Microbiol Infect* 2005, **11**: 101-108.
67. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AG, Henze KG: **Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.** *Endocrinology* 1962, **70**: 638-649.
68. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: **High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.** *Lancet* 1993, **341**: 515-518.
69. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A: **Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Crit Care Med* 2010, **38**: 2229-2241.
70. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C *et al.*: **Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care.** *Arch Intern Med* 2008, **168**: 2000-2007.
71. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC *et al.*: **Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America.** *Crit Care Med* 2008, **36**: 1330-1349.
72. Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H: **Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model.** *Shock* 2003, **19**: 187-190.

73. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A: **Procalcitonin in early detection of postoperative complications.** *Dig Surg* 1998, **15**: 260-265.
74. Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K: **The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function.** *Intensive Care Med* 2000, **26 Suppl 2**: S212-S216.
75. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M *et al.*: **Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial.** *Lancet* 2004, **363**: 600-607.
76. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR *et al.*: **Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **174**: 84-93.
77. Summah H, Qu JM: **Biomarkers: a definite plus in pneumonia.** *Mediators Inflamm* 2009, **2009**: 675753.
78. Schuetz P, Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B: **Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia.** *Eur Respir J* 2010.
79. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS *et al.*: **Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study.** *Langenbecks Arch Surg* 2009, **394**: 221-226.
80. Venkatesh B, Kennedy P, Kruger PS, Looke D, Jones M, Hall J *et al.*: **Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation.** *Anaesth Intensive Care* 2009, **37**: 20-26.
81. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C *et al.*: **Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.** *Lancet* 2010, **375**: 463-474.
82. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A: **Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis.** *Crit Care Med* 2003, **31**: 1737-1741.
83. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: **Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery.** *Intensive Care Med* 1998, **24**: 680-684.
84. Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Oresland T, Bengtsson A: **Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, **49**: 191-196.
85. Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M: **[Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery].** *Anaesthesist* 2003, **52**: 210-217.

86. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L *et al.*: **Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock.** *Crit Care Med* 2006, **34**: 102-107.
87. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L: **Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction.** *Crit Care* 2004, **8**: R234-R242.
88. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, Alila S, Vaisanen S, Pulkki K *et al.*: **Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study.** *Crit Care* 2010, **14**: R205.
89. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S *et al.*: **Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria.** *BMC Infect Dis* 2008, **8**: 38.
90. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI *et al.*: **Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study.** *Intensive Care Med* 2007, **33**: 435-443.
91. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le MY, Bertrand M, Coriat P *et al.*: **Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery.** *Crit Care Med* 2008, **36**: 1147-1154.
92. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: **Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.** *Clin Infect Dis* 2004, **39**: 206-217.
93. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS: **Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infect Dis* 2007, **7**: 210-217.
94. Tang BM, Eslick GD: **Procalcitonin for sepsis: methodological issues in meta-analysis lead to further uncertainty.** *Crit Care Med* 2007, **35**: 679-680.
95. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C *et al.*: **Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy.** *Chest* 2007, **131**: 9-19.
96. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B: **Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype?** *Swiss Med Wkly* 2009, **139**: 318-326.
97. Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE: **The role of anesthesia in surgical mortality.** *JAMA* 1961, **178**: 261-266.
98. Prause G, Ratzenhofer-Comenda B, Pierer G, Smolle-Juttner F, Glanzer H, Smolle J: **Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality? A study of 16,227 patients.** *Anaesthesia* 1997, **52**: 203-206.
99. Cullen DJ, Apolone G, Greenfield S, Guadagnoli E, Cleary P: **ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures.** *Ann Surg* 1994, **220**: 3-9.

## Bibliografía

100. Vacanti CJ, VanHouten RJ, Hill RC: **A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases.** *Anesth Analg* 1970, **49**: 564-566.
101. Fraccalvieri D, Biondo S: **[Scoring systems for postoperative mortality in left colonic peritonitis].** *Cir Esp* 2009, **86**: 272-277.
102. Strand K, Flaatten H: **Severity scoring in the ICU: a review.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2008, **52**: 467-478.
103. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE: **APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.** *Crit Care Med* 1981, **9**: 591-597.
104. Reig Valero R: **Valoración de la gravedad, estratificación y predicción en el enfermo con sepsis grave.** In *Sepsis Grave*. 1ª edition. Edited by Palencia Herrejón E, Díaz-Alersi R, Gómez Tello V, Lucas Garcia N, Olaechea Astigarraga P. Madrid: Lilly; 2006:337-356.
105. Ohmann C, Hau T: **Prognostic indices in peritonitis.** *Hepatogastroenterology* 1997, **44**: 937-946.
106. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert PF, Algra A, van der Werken C: **Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis.** *Br J Surg* 1997, **84**: 1532-1534.
107. Koperna T, Schulz F: **Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems?** *Arch Surg* 1996, **131**: 180-186.
108. Berger MM, Marazzi A, Freeman J, Chiolero R: **Evaluation of the consistency of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring in a surgical intensive care unit.** *Crit Care Med* 1992, **20**: 1681-1687.
109. Kulkarni SV, Naik AS, Subramanian N, Jr.: **APACHE-II scoring system in perforative peritonitis.** *Am J Surg* 2007, **194**: 549-552.
110. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL: **Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.** *JAMA* 2001, **286**: 1754-1758.
111. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De MA, Bruining H *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**: 707-710.
112. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L *et al.*: **The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM.** *Intensive Care Med* 1999, **25**: 686-696.
113. Vincent JL, Sakr Y: **SOFA so good for predicting long-term outcomes.** *Resuscitation* 2012.
114. Vincent JL, De MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM *et al.*: **Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related**

- problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998, **26**: 1793-1800.
115. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, De LA, Alberti C, Garrouste-Org *et al.*: **Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2002, **30**: 2003-2013.
  116. Junger A, Engel J, Benson M, Bottger S, Grabow C, Hartmann B *et al.*: **Discriminative power on mortality of a modified Sequential Organ Failure Assessment score for complete automatic computation in an operative intensive care unit.** *Crit Care Med* 2002, **30**: 338-342.
  117. Pettila V, Pettila M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O: **Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill.** *Crit Care Med* 2002, **30**: 1705-1711.
  118. Tallgren M, Backlund M, Hynninen M: **Accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring in clinical practice.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53**: 39-45.
  119. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP: **Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review.** *Crit Care Med* 2004, **32**: S513-S526.
  120. Badia JM: **Colecistitis aguda y colangitis aguda.** In *Infecciones Quirúrgicas*. 1ª edition. Edited by Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2006:190-210.
  121. Oller Sales B, Salvia Roigés MD: **Apendicitis aguda.** In *Infecciones Quirúrgicas*. 1ª edition. Edited by Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2006:212-224.
  122. Guirao Garriga X: **Abscesos intrabdominales.** In *Infecciones Quirúrgicas*. 1ª edition. Edited by Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2006:163-174.
  123. Pares D, Biondo S, Miro M, Fracalvieri D, Julia D, Frago R *et al.*: **[Results and prognostic factors in the Hartmann procedure].** *Cir Esp* 2005, **77**: 127-131.
  124. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Marti-Rague J, Fracalvieri D, Golda T *et al.*: **[Long-term results of emergency surgery for colon cancer compared with elective surgery].** *Cir Esp* 2007, **82**: 89-98.
  125. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT *et al.*: **Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**: 997-1005.
  126. Palencia Herrejón E, Garcia Olivares P, Santa Teresa Zamarro P: **Tratamiento del enfermo con sepsis grave.** In *Sepsis Grave*. 1ª edition. Edited by Palencia Herrejón E, Díaz-Alersi R, Gómez Tello V, Lucas Garcia N, Olaechea Astigarraga P. Madrid: Lilly; 2006:31-46.



## Bibliografia

127. Sakr Y, Vincent JL, Ruokonen E, Pizzamiglio M, Installé E, Reinhart K *et al.*: **Sepsis and organ system failure are major determinants of post-intensive care unit mortality.** *J Crit Care* 2008, **23**: 475-483.
128. Hynninen M, Wennervirta J, Leppaniemi A, Pettilä V: **Organ dysfunction and long term outcome in secondary peritonitis.** *Langenbecks Arch Surg* 2008, **393**: 81-86.
129. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A *et al.*: **Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study.** *Crit Care* 2011, **15**: R151.
130. Wichmann MW, Müller C, Meyer G, Adam M, Angele MK, Eisenmenger SJ *et al.*: **Different immune responses to abdominal surgery in men and women.** *Langenbecks Arch Surg* 2003, **387**: 397-401.
131. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS: **Gender-based differences in outcome in patients with sepsis.** *Arch Surg* 1999, **134**: 1342-1347.
132. Biondo S, Ramos E, Deiros M, Rague JM, De OJ, Moreno P *et al.*: **Prognostic factors for mortality in left colonic peritonitis: a new scoring system.** *J Am Coll Surg* 2000, **191**: 635-642.
133. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Müller L, Tafuri J, Navarro F *et al.*: **Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis.** *J Antimicrob Chemother* 2002, **50**: 569-576.
134. Shinkawa H, Yasuhara H, Naka S, Yanagie H, Nojiri T, Furuya Y *et al.*: **Factors affecting the early mortality of patients with nontraumatic colorectal perforation.** *Surg Today* 2003, **33**: 13-17.
135. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Kuchenhoff H, Hofner B, Jauch KW *et al.*: **Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis.** *World J Surg* 2009, **33**: 34-43.
136. Riche FC, Dray X, Laisné MJ, Mateo J, Raskine L, Sanson-Le Pors 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.
137. Ochiai T, Hiranuma S, Takiguchi N, Ito K, Kawaguchi A, Iwai T *et al.*: **SOFA score predicts postoperative outcome of patients with colorectal perforation.** *Hepatogastroenterology* 2004, **51**: 1007-1010.
138. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E: **[The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis].** *Chirurg* 1987, **58**: 84-92.
139. Massarweh NN, Legner VJ, Symons RG, McCormick WC, Flum DR: **Impact of advancing age on abdominal surgical outcomes.** *Arch Surg* 2009, **144**: 1108-1114.
140. Montravers P, Gauzit R, Müller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM: **Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy.** *Clin Infect Dis* 1996, **23**: 486-494.

141. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE *et al.*: **The microbiology of postoperative peritonitis.** *Clin Infect Dis* 2001, **33**: 1513-1519.
142. Marshall JC: **Intra-abdominal infections.** *Microbes Infect* 2004, **6**: 1015-1025.
143. Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG: **Worldwide epidemic of hypertension.** *Can J Cardiol* 2006, **22**: 553-555.
144. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR *et al.*: **Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE.** *Rev Esp Cardiol* 2008, **61**: 1030-1040.
145. Ferrer A, Padros G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Perez JM, Pujol R: **Diabetes mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study.** *J Am Geriatr Soc* 2012, **60**: 462-467.
146. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD *et al.*: **Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis.** *Crit Care Med* 2010, **38**: 539-545.
147. Soriano JB, Miravittles M, Borderias L, Duran-Tauleria E, Garcia RF, Martinez J *et al.*: **[Geographical variations in the prevalence of COPD in Spain: relationship to smoking, death rates and other determining factors].** *Arch Bronconeumol* 2010, **46**: 522-530.
148. Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F: **Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study.** *Nefrologia* 2010, **30**: 78-86.
149. de Francisco AL, De la Cruz JJ, Cases A, de la Figuera M, Egocheaga MI, Gorritz JI *et al.*: **[Prevalence of kidney insufficiency in primary care population in Spain: EROCAP study].** *Nefrologia* 2007, **27**: 300-312.
150. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez PE, Alvarez GF *et al.*: **[SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease].** *Nefrologia* 2008, **28**: 273-282.
151. Lau H, Lo CY, Patil NG, Yuen WK: **Early versus delayed-interval laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a metaanalysis.** *Surg Endosc* 2006, **20**: 82-87.
152. Gurusamy KS, Samraj K: **Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD005440.
153. Hansson J, Korner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K: **Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendicectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients.** *Br J Surg* 2009, **96**: 473-481.
154. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D *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**: 785-794.
155. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KC: **Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit.** *Br J Surg* 1995, **82**: 524-529.

## Bibliografía

156. Biondo S, Ramos E, Fraccalvieri D, Kreisler E, Rague JM, Jaurrieta E: **Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index.** *Br J Surg* 2006, **93**: 616-622.
157. Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD: **APACHE II score and abdominal sepsis. A prospective study.** *Arch Surg* 1988, **123**: 225-229.
158. Muller MH, Moubarak P, Wolf H, Kuchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH: **Independent determinants of early death in critically ill surgical patients.** *Shock* 2008, **30**: 11-16.
159. Guirao X, Arias J, Badia JM, Garcia-Rodriguez JA, Mensa J, Alvarez-Lerma F *et al.*: **[Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection].** *Cir Esp* 2010, **87**: 63-81.
160. Mazuski JE, Solomkin JS: **Intra-abdominal infections.** *Surg Clin North Am* 2009, **89**: 421-37, ix.
161. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ *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**: 133-164.
162. Solomkin JS, Mazuski J: **Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies.** *Infect Dis Clin North Am* 2009, **23**: 593-608.
163. Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF: **Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study.** *Crit Care Med* 2003, **31**: 1938-1946.
164. Gladman MA, Knowles CH, Gladman LJ, Payne JG: **Intra-operative culture in appendicitis: traditional practice challenged.** *Ann R Coll Surg Engl* 2004, **86**: 196-201.
165. Berger D, Buttenschoen K: **Management of abdominal sepsis.** *Langenbecks Arch Surg* 1998, **383**: 35-43.
166. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: **The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study.** *JAMA* 1995, **273**: 117-123.
167. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D: **Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections.** *Drugs* 2012, **72**: e17-e32.
168. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.** *Crit Care Med* 1992, **20**: 864-874.
169. Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L *et al.*: **Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making.** *Intensive Care Med* 2005, **31**: 927-933.
170. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR: **Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness.** *Surg Infect (Larchmt)* 2004, **5**: 365-373.

171. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H: **Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis.** *Br J Anaesth* 2006, **97**: 503-508.
172. Lipcsey M, Bellomo R: **Septic acute kidney injury: hemodynamic syndrome, inflammatory disorder, or both?** *Crit Care* 2011, **15**: 1008.
173. Herrera-Gutierrez ME, Sellar-Perez G, Maynar-Moliner J, Sanchez-Izquierdo-Riera JA: **[Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI].** *Med Intensiva* 2006, **30**: 260-267.
174. De MA, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M *et al.*: **Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score.** *Intensive Care Med* 2000, **26**: 915-921.
175. Minne L, Abu-Hanna A, de JE: **Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review.** *Crit Care* 2008, **12**: R161.
176. Panhofer P, Izay B, Riedl M, Ferenc V, Ploder M, Jakesz R *et al.*: **Age, microbiology and prognostic scores help to differentiate between secondary and tertiary peritonitis.** *Langenbecks Arch Surg* 2009, **394**: 265-271.
177. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J *et al.*: **Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection.** *J Antimicrob Chemother* 2012, **67**: 1508-1513.
178. Natsui M, Honma T, Genda T, Nakadaira H: **Effects of endoscopic papillary balloon dilation and endoscopic sphincterotomy on bacterial contamination of the biliary tract.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011, **23**: 818-824.
179. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP *et al.*: **Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli.** *Arch Intern Med* 2008, **168**: 1897-1902.
180. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP: **Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use.** *JAMA* 2003, **289**: 885-888.
181. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK *et al.*: **Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections.** *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010, **21**: 11-37.
182. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP *et al.*: **Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy.** *Clin Microbiol Infect* 2006, **12**: 980-985.
183. Meisner M, Adina H, Schmidt J: **Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients.** *Crit Care* 2006, **10**: R1.
184. Mokart D, Leone M, Sannini A, Brun JP, Tison A, Delperro JR *et al.*: **Predictive perioperative factors for developing severe sepsis after major surgery.** *Br J Anaesth* 2005, **95**: 776-781.

## Bibliografia

185. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC *et al.*: **Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study.** *Crit Care* 2012, **16**: R53.
186. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE *et al.*: **Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery.** *Scand J Clin Lab Invest* 2002, **62**: 189-194.
187. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Org, Assicot M, De JB, Misset B *et al.*: **Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2000, **26 Suppl 2**: S153-S158.
188. Kindberg BA, Madsen JS, Jorgensen PE: **Procalcitonin as a marker of postoperative complications.** *Scand J Clin Lab Invest* 2005, **65**: 387-394.
189. Schneider CP, Yilmaz Y, Kleespies A, Jauch KW, Hartl WH: **Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients.** *Shock* 2009, **31**: 568-573.
190. Reinhart K, Meisner M: **Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin.** *Crit Care Clin* 2011, **27**: 253-263.
191. Guan J, Lin Z, Lue H: **Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL.** *Shock* 2011, **36**: 570-574.
192. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R: **Physiology and genetics of procalcitonin.** *Physiol Res* 2000, **49 Suppl 1**: S57-S61.
193. Meisner M: **Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin.** *Clin Chim Acta* 2002, **323**: 17-29.
194. Charles PE, Ladoire S, Snauwaert A, Prin S, Aho S, Pechinot A *et al.*: **Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients.** *BMC Infect Dis* 2008, **8**: 163.
195. Schiopu A, Hedblad B, Engstrom G, Struck J, Morgenthaler NG, Melander O: **Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study.** *J Intern Med* 2012, **272**: 484-491.
196. Steinbach G, Bolke E, Grunert A, Storck M, Orth K: **Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency.** *Wien Klin Wochenschr* 2004, **116**: 849-853.
197. Connert S, Stremmel W, Elsing C: **Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis.** *Z Gastroenterol* 2003, **41**: 165-170.
198. Bota DP, Van NM, Zakariah AN, Vincent JL: **Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver.** *J Lab Clin Med* 2005, **146**: 347-351.
199. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: **Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS.** *Crit Care* 1999, **3**: 45-50.

200. Nakamura A, Wada H, Ikejiri M, Hatada T, Sakurai H, Matsushima Y *et al.*: **Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit.** *Shock* 2009, **31**: 586-591.
201. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K: **The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function.** *Eur J Anaesthesiol* 2001, **18**: 79-87.
202. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: **Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality.** *Crit Care Med* 2006, **34**: 2596-2602.
203. Vinas T, X, Rodriguez LR, Porta PS, Salazar TD, Macarulla SE, Besora CP *et al.*: **[Prospective study of procalcitonin as a diagnostic marker of the severity of secondary peritonitis].** *Cir Esp* 2009, **86**: 24-28.
204. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE *et al.*: **Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**: 396-402.
205. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R: **Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock.** *Intensive Care Med* 2000, **26 Suppl 2**: S148-S152.