



ORIGINAL

Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos

J. Carbajal-Guerrero^{a,*}, A. Cayuela-Domínguez^b, E. Fernández-García^c,
T. Aldabó-Pallás^a, J.A. Márquez-Vácaro^a, C. Ortiz-Leyba^{a,d} y J. Garnacho-Montero^{a,d}

^a Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Unidad de salud pública, Distrito Sur, Sevilla, España

^c Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital de la Merced, Osuna, España

^d Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 12 de septiembre de 2012; aceptado el 14 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 22 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Ancianos;
Pronóstico;
Resultado a largo
plazo

Resumen

Objetivos: Examinar los datos epidemiológicos de pacientes sépticos mayores de 65 años con ingreso en UCI e identificar predictores de supervivencia a 2 años.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo.

Pacientes: Criterios de sepsis al ingreso a UCI.

Ámbito: UCI de 40 camas en un hospital terciario.

Resultados: El estudio incluyó a 237 pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) y 281 controles (< 65 años), $n = 518$. Al menos una enfermedad subyacente estaba presente en el 70% de los pacientes ancianos en comparación con solo el 56,1% en controles ($p < 0,01$). Entre los mayores de 65 años se registró mayor prevalencia de enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica e insuficiencia cardíaca crónica), presentación más frecuente como shock séptico (52,3 vs. 42%; $p < 0,05$) y abdomen como foco (52 vs. 36%; $p < 0,01$). El 9% de los pacientes dados de alta hospitalaria falleció en el seguimiento posterior de 2 años, aumentando hasta el 20% en los ancianos. Los predictores independientes de mortalidad a 2 años en los pacientes ancianos fueron: insuficiencia cardíaca crónica (hazard ratio ajustada [aHR] 2,24; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,28-3,94; $p < 0,01$), insuficiencia renal aguda (aHR 3,64; IC 95% 2,10-6,23; $p < 0,01$), insuficiencia respiratoria aguda (aHR 3,67; IC 95%: 2,31-5,86; $p < 0,01$) y antibioterapia empírica inadecuada (aHR 2,19; IC 95% 1,32-3,62; $p < 0,01$).

Conclusiones: La sepsis en mayores de 65 años presenta diferencias relevantes en sus características demográficas y presentación clínica. Tras ajustar por potenciales factores de confusión, la terapia antimicrobiana empírica inadecuada se asoció con una reducción del doble en la supervivencia a los 2 años.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carbajalmail@yahoo.com (J. Carbajal-Guerrero).

KEYWORDS

Sepsis;
Elderly;
Prognosis;
Long-term outcome

Epidemiology and long-term outcome of sepsis in elderly patients**Abstract**

Objectives: A study was made of the epidemiological data of sepsis requiring admission to the ICU in patients over 65 years of age, with an evaluation of independent predictors of survival at 2 years.

Design: A prospective cohort study was made.

Patients: Patients meeting criteria for sepsis upon admission to the ICU.

Setting: A 40-bed ICU in a tertiary hospital.

Results: The study group included 237 elderly patients (≥ 65 years of age) and 281 controls (< 65 years of age) ($n = 518$). At least one chronic comorbid condition was present in 70% of the elderly patients as compared to only 56.1% of patients under age 65 ($P < .01$). There were several epidemiological differences between the groups: the prevalence of chronic diseases (diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic heart failure), presentation as septic shock (52.3% vs 42%; $P < .05$), and the abdomen as the source of sepsis (52% vs 36%; $P < .01$) were all more frequent in elderly patients. Nine percent of the global patients discharged from hospital died in the 2-year follow-up period, but this rate reached 20% among the elderly. Independent predictors of 2-year mortality in the elderly were: chronic heart failure (adjusted hazard ratio [aHR] 2.24, 95% confidence interval [CI 95%] 1.28-3.94; $P < .01$), acute renal failure (aHR 3.64, 95%CI 2.10-6.23; $P < .01$), acute respiratory failure (aHR 3.67, 95%CI 2.31-5.86; $P < .01$), and inappropriate empirical antimicrobial therapy (aHR 2.19, 95%CI 1.32-3.62; $P < .01$).

Conclusions: Sepsis showed different demographic characteristics and clinical presentations in the elderly. In the aging cohort, after adjusting for potential confounders, inadequate empirical antimicrobial therapy was associated to a 2-fold decrease in survival at two years.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

En 1991, una conferencia de consenso definió el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y entidades clínicas relacionadas. Cuando el síndrome es el resultado de una infección, se denominó sepsis¹. La sepsis es una de las principales causas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), llegando a suponer uno de cada 4 ingresos². Un estudio epidemiológico realizado en los Estados Unidos estimó que aproximadamente 750.000 pacientes desarrollan sepsis anualmente, con una incidencia calculada de sepsis grave de 3 casos por 1.000 habitantes³. En España, se estima que 40.000 casos de sepsis grave y 12.000 muertes relacionadas con la sepsis ocurren cada año⁴.

En las últimas décadas, el número de pacientes ancianos ingresados en las UCI ha aumentado progresivamente. La incidencia de sepsis grave es mucho mayor en los ancianos que en pacientes más jóvenes, y esta diferencia aumenta principalmente en el grupo de edad de 75–79 años. Así, la incidencia de sepsis entre los mayores de 65 años es casi 13 veces mayor que en pacientes más jóvenes (26,2 casos por 1.000 habitantes)^{5,6}. La utilización de recursos también aumenta con la edad, por lo que más de la mitad de todos los días de ingreso en UCI corresponden a pacientes mayores de 65 años⁷.

A pesar de los avances recientes en la práctica médica, la mortalidad relacionada con la sepsis permanece elevada en la UCI. La edad también ha sido identificada como una variable asociada con la mortalidad en diferentes cohortes de pacientes críticos y la sepsis no es una excepción en este sentido. Diversos estudios epidemiológicos han identificado variables independientemente asociadas con la

mortalidad en pacientes con sepsis. Aunque no hay unanimidad, muchos de estos estudios concluyen que la edad es un fuerte predictor de mortalidad^{2,8}. Sin embargo, la información acerca de las variables que predicen la mortalidad en pacientes ancianos con sepsis es escasa. Además, las características epidemiológicas de la sepsis en este grupo especial de enfermos no han sido evaluadas exhaustivamente, siendo necesaria una profunda investigación al respecto⁹.

Cabe resaltar que un número significativo de pacientes dados de alta desde la UCI fallecen posteriormente durante su estancia en el hospital. La diferencia entre la tasa de mortalidad en UCI y la tasa de mortalidad hospitalaria oscila entre un 4 y un 18%^{2,10}. La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan nuevas terapias para la sepsis han utilizado la mortalidad a los 28 días como periodo de seguimiento. Dado que los pacientes con sepsis pueden tener complicaciones a largo plazo, el uso de la mortalidad a los 28 días ha sido cuestionada^{11,12}. Más importante aún, los estudios de pronóstico tardío han demostrado consistentemente que los pacientes con sepsis que sobreviven siguen presentando una mortalidad elevada en los primeros años después del alta hospitalaria¹³.

En este contexto, es importante conocer la epidemiología, la presentación clínica y los factores que influyen en el pronóstico a largo plazo en un grupo de pacientes sépticos especialmente vulnerables, como es la población anciana, con objeto de orientar las decisiones de tratamiento y evaluar las escalas pronósticas. Por tanto, los objetivos del presente estudio son examinar los datos epidemiológicos de pacientes sépticos mayores de 65 años que requieren ingreso en UCI, y determinar predictores independientes de supervivencia a los 2 años en dichos pacientes.

Material y métodos

Hospital

Este estudio se realizó en la UCI del Hospital Virgen del Rocío. Esta es una unidad médico-quirúrgica de 40 camas en un hospital universitario de tercer nivel. Desde 1997 a 2004, se incluyeron en una base de datos prospectiva todos los pacientes que cumplieron criterios de sepsis en el momento de ingreso en UCI. El consentimiento informado para el presente estudio no fue requerido por la Comisión de Ética e Investigación sanitaria de nuestro centro, que autorizó el protocolo de investigación.

Pacientes

Fueron incluidos todos los pacientes que cumplieron criterios de sepsis al ingreso en UCI durante el periodo de estudio. Todos los pacientes recibieron tratamiento estándar de soporte, incluyendo el tratamiento quirúrgico del foco si procediese, reanimación con líquidos y fármacos vasoactivos, y terapia antimicrobiana empírica elegida por el médico a cargo, siguiendo las recomendaciones del hospital. Se extrajo al menos una serie de hemocultivos en todos los pacientes al ingreso en UCI. Los cultivos de otros focos de infección se obtuvieron según indicación clínica.

Variables

Se definieron como pacientes ancianos críticos a aquellos que tenían 65 años o más en el momento de ingresar en UCI¹⁴. Las variables registradas han sido definidas en detalle en publicaciones precedentes¹⁰. Se registraron: género, edad, insuficiencias orgánicas crónicas (hepática, renal, pulmonar, cardiovascular e inmunosupresión) definidas por la escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) y otras comorbilidades (alcoholismo, hábito tabáquico, diabetes mellitus, neoplasia y cirugía previa) siguiendo las definiciones expuestas por Pittet et al.¹⁵. La gravedad de la enfermedad se evaluó por la puntuación en la escala APACHE II, considerando la peor puntuación de las primeras 24 h en UCI¹⁶.

Otras variables registradas fueron: infección nosocomial o adquirida en la comunidad, el cuadro clínico de sepsis (definiciones del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine), presencia de bacteriemia, infección microbiológicamente documentada, microorganismo aislado y adecuación de los antibióticos empíricos. La terapia antimicrobiana se consideró adecuada cuando fue administrado al menos un fármaco eficaz en el tratamiento antibiótico empírico en las primeras 24 h de ingreso en UCI, y la dosis y pauta de administración fueron acordes a la literatura médica. En el caso de sepsis con cultivos negativos, la adecuación de la terapia antimicrobiana fue considerada «no evaluable». Se registró la necesidad de ventilación mecánica durante más de 24 h, así como el uso de terapias de reemplazo renal.

La afectación orgánica fue evaluada por la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) en el momento de admisión y diariamente durante su estancia en UCI¹⁷. Para

cada órgano, la disfunción orgánica se definió por una puntuación de SOFA 1 o 2, y el fallo de órgano por una puntuación SOFA 3 o 4¹⁸. La delta SOFA (peor puntuación durante la permanencia en UCI [SOFA total] menos la puntuación SOFA en las primeras 24 h) y la SOFA máxima por cada órgano fueron registradas, así como la puntuación máxima total de SOFA (sumatorio de las peores puntuaciones por órgano)¹⁹. El desarrollo de infecciones nosocomiales en la UCI también se documentó en todos los pacientes, siguiendo las definiciones previamente publicadas²⁰. Entre las infecciones nosocomiales se registró la aparición de neumonía nosocomial (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM]), bacteriemia relacionada con catéter y bacteriemia primaria.

Supervivencia a 2 años

Los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a 3 diferentes cribados con el fin de determinar su estado vital a los 2 años tras su ingreso en UCI. En primer lugar, llevamos a cabo una consulta en el programa de gestión de pacientes hospitalario. En una segunda etapa, los pacientes que no estaban registrados como fallecidos a los 2 años en la primera búsqueda fueron contactados por teléfono. Por último, se consultó al Instituto Andaluz de Estadística Regional para confirmar el estado vital de nuestros pacientes.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico (percentiles 25–75) para las variables continuas; valores absolutos y porcentajes, para las variables categóricas. Se realizaron comparaciones entre grupos independientes (ancianos versus controles, vivos o muertos a los 2 años) con el test no paramétrico de Mann-Whitney, a 2 colas, para las variables continuas y la prueba de Chi cuadrado o test de Fisher para las variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para determinar el efecto independiente de las variables en la supervivencia a largo plazo (2 años), se calculó, mediante el análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox, la hazard ratio de muerte no ajustada (HR) y ajustada (aHR) y los intervalos de confianza del 95% asociados. Todas las covariables consideradas clínicamente relevantes con $p < 0,1$ en el modelo no ajustado fueron introducidas en el modelo multivariante.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico para la ciencias sociales versión 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Desde enero de 1997 a junio de 2004, 518 pacientes ingresaron en UCI con diagnóstico de sepsis. El estado vital a los 2 años fue registrado para todos los pacientes. La edad media al ingreso era 63 años [49-73], y la puntuación media de APACHE II fue 18 [12-24]. Doscientos noventa pacientes eran varones (55,9%). El origen nosocomial de la sepsis se estableció en 186 casos (35,9%). La mortalidad en UCI fue del 40% (209 pacientes) y la mortalidad intrahospitalaria

ascendió al 46% (242 pacientes). A los 2 años, habían fallecido 285 pacientes (55%). El 9% de todos los pacientes con sepsis ingresados durante el periodo de estudio y que fueron dados de alta hospitalaria fallecieron en el seguimiento de 2 años.

En nuestra cohorte, 281 pacientes eran menores de 65 años y 237 mayores de dicha edad (≥ 65 años). La tasa de mortalidad de los pacientes de más de 65 años que tras ser dados de alta hospitalaria fallecieron durante el seguimiento de 2 años fue significativamente mayor que en el mismo grupo de menores de 65 años (27 vs. 7,87%; $p < 0,001$). En pacientes mayores de 65 años, aproximadamente el 53% de las muertes tras el alta hospitalaria se produjo en los primeros 6 meses de seguimiento.

La **tabla 1** muestra la comparación entre pacientes mayores y controles (< 65 años). Al menos una condición crónica concomitante estuvo presente en el 70% de las personas mayores en comparación con solo el 56,1% en pacientes menores de 65 años ($p < 0,01$). Entre las enfermedades subyacentes registradas, la incidencia de diabetes, EPOC e insuficiencia cardíaca crónica fue significativamente mayor en la población anciana (≥ 65 años). Por el contrario, las tasas de sujetos con inmunodepresión, cirrosis o abusos de etanol fueron superiores en pacientes menores de 65 años. Destacar que la tasa de sepsis abdominal fue mayor en pacientes de 65 años o más sin diferencias significativas en los otros focos de sepsis. El desarrollo de shock séptico fue significativamente mayor en los pacientes mayores de 65 años (52,3 vs. 42%; $p < 0,05$). Los requerimientos de ventilación mecánica también fueron significativamente mayores entre los pacientes ancianos frente a los controles (45 vs. 36%; $p = 0,03$).

El análisis de datos de los pacientes de 65 años o más ($n = 237$) reveló que la mortalidad hospitalaria fue del 53%, elevándose al 65,87% (156 pacientes) a los 2 años. El análisis bivariable de factores de riesgo de mortalidad a los 2 años se describe en la **tabla 2**. La edad fue similar en ambos grupos, mientras que la puntuación APACHE II fue significativamente mayor en los pacientes que murieron a los 2 años. Entre las enfermedades subyacentes, solo la tasa de insuficiencia cardíaca crónica fue significativamente mayor en los fallecidos a los 2 años. La tasa de supervivencia no difirió entre los pacientes con sepsis nosocomial frente a aquellos con sepsis adquirida en la comunidad. La presencia de bacteriemia no se asoció con peores resultados.

Veintitrés pacientes recibieron terapia antimicrobiana inadecuada en las primeras 24 h de estancia en UCI. De ellos, 20 (91,3%) murieron en el seguimiento de 2 años. En contraste, la mortalidad acumulada de 2 años de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana adecuada fue del 60,6%. Veinticuatro microorganismos no estaban cubiertos por la terapia antimicrobiana empírica en estos 23 pacientes: *Candida* spp. (5), *Pseudomonas aeruginosa* (5), *Acinetobacter baumannii* (4), *Escherichia coli* (3), *Staphylococcus aureus* (2), *Proteus* spp. (1), *Brucella melitensis* (1), *Streptococcus pneumoniae* (1), *Enterococcus faecium* (1) y *Stenotrophomonas maltophilia* (1).

En cuanto a la afectación orgánica, la puntuación SOFA en las primeras 24 h y delta SOFA fueron significativamente superiores entre los no supervivientes en el seguimiento de 2 años. La afectación de cada uno de los 6 órganos incluidos en la escala SOFA se asoció con mortalidad a los 2 años

(**tabla 3**). La ventilación mecánica durante más de 24 h fue utilizada en el 60% de los pacientes que murieron en el seguimiento de 2 años, pero solo en el 17% de aquellos que permanecieron vivos al concluir el seguimiento ($p < 0,01$).

El análisis de Cox no ajustado determinó las variables significativamente asociadas con mortalidad a los 2 años (**tabla 4**). Sin embargo, el análisis multivariable de regresión de Cox solo identificó la insuficiencia cardíaca crónica, el fallo renal y respiratorio en la UCI, así como una terapia antimicrobiana empírica inadecuada, como factores independientemente asociados con la mortalidad a los 2 años (**tabla 5**). La edad, como componente de la puntuación APACHE II, no fue incluida en el modelo para evitar la colinealidad.

Discusión

El presente estudio revela que las características epidemiológicas de la sepsis en el anciano difieren de las encontradas en adultos jóvenes. La mortalidad en el seguimiento de 2 años fue significativamente mayor en pacientes ancianos. Cuatro variables se asociaron independientemente con la mortalidad a los 2 años: una enfermedad subyacente (insuficiencia cardíaca crónica), 2 fallos orgánicos (respiratorio y renal en el período agudo) y la administración de una terapia antimicrobiana inadecuada en las primeras 24 h de estancia en UCI.

La longevidad aproximadamente se ha duplicado en los últimos 150 años. En consecuencia, el número de pacientes ancianos con sepsis que ingresan en UCI está creciendo considerablemente^{21,22}. Hay evidencia clara de que pacientes de edad avanzada experimentan un marcado deterioro de los componentes del sistema inmunitario innato y del sistema de la coagulación²³. Estas alteraciones contribuyen al aumento de mortalidad de la sepsis en pacientes ancianos. Hasta la fecha, el mayor estudio de resultados tardíos en pacientes críticos ancianos ha definido a los mismos como aquellos con 65 años o más, definición que hemos tomado para establecer los grupos de nuestro estudio¹⁴.

En otros estudios que evaluaron la mortalidad a largo plazo en pacientes sépticos, el incremento de las tasas de mortalidad a un año de seguimiento después del alta hospitalaria osciló entre el 3 y el 43%¹¹. Un hallazgo constante en los estudios que abordan este tema es que la mortalidad tras el alta hospitalaria es significativamente mayor en pacientes ancianos que en los menores de 65 años^{24,25}. Estos resultados concuerdan con los arrojados por nuestro estudio, dado que la mortalidad durante el seguimiento de los pacientes que sobrevivieron a la estancia hospitalaria pasó del 7,9% en los menores de 65 años al 27% en los ancianos.

Nuestro estudio revela que las características demográficas y la incidencia de comorbilidades presentan algunas particularidades interesantes que pueden contribuir al mal pronóstico. En comparación con los sujetos más jóvenes, los pacientes ≥ 65 años de edad resultan más propensos a tener al menos una enfermedad subyacente crónica²³. Además, la insuficiencia cardíaca crónica, la EPOC y la diabetes son más prevalentes en los ancianos que en pacientes menores de 65 años, hallazgos que concuerdan con un estudio nacional realizado en los Estados Unidos utilizando los códigos ICD-9-CM para determinar las características

Tabla 1 Comparación entre ancianos (≥ 65 años) y controles (< 65 años)

Variables	< 65 años n: 281 n (%)	≥ 65 años n: 237 n (%)	p
<i>Género (hombre)</i>	171 (60)	119 (50)	0,01
<i>Estancia UCI^a</i>	7 [4-13]	8 [4-13]	0,92
<i>Estancia hospitalaria^a</i>	22 [12-51]	18 [10-36]	0,01
<i>Mortalidad UCI</i>	101 (36)	108 (46)	0,03
<i>Mortalidad hospitalaria</i>	116 (41)	126 (53)	< 0,01
<i>Mortalidad 2 años</i>	129 (46)	156 (66)	< 0,01
<i>Comorbilidades</i>			
Insuficiencia renal crónica terminal	13 (5)	6 (3)	0,21
Inmunodepresión	54 (19)	21 (9)	< 0,01
Diabetes	43 (15)	78 (33)	< 0,01
Cirugía previa	47 (17)	44 (19)	0,58
Cirrosis	19 (7)	5 (2)	0,01
Alcoholismo	37 (13)	16 (7)	0,02
Tabaquismo	47 (17)	33 (14)	0,38
EPOC	19 (7)	32 (14)	0,01
ICC	7 (3)	18 (8)	< 0,01
Neoplasia	32 (11)	30 (13)	0,66
<i>APACHE II^a</i>	16 [11-21]	21 [15-26]	0,01
<i>Presentación clínica</i>			
Sepsis	72 (26)	38 (16)	0,01
Sepsis grave	91 (32)	75 (32)	
Shock séptico	118 (42)	124 (52)	
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	130 (46)	128 (54)	0,08
<i>Origen de la infección</i>			
Comunitario	172 (60)	160 (68)	0,14
Nosocomial	109 (39)	77 (33)	
<i>Foco</i>			
Abdominal	102 (36)	122 (52)	< 0,01
Catéter	10 (4)	10 (4)	
Desconocido	33 (12)	18 (8)	
Partes blandas	30 (11)	8 (4)	
Pulmón	57 (20)	46 (19)	
SNC	13 (5)	4 (2)	
Urológico	30 (11)	26 (11)	
Otros	6 (2)	3 (1)	
<i>Microorganismos</i>			
Anaerobios	4 (1)	3 (1)	0,37
Desconocidos	85 (30)	87 (37)	
Gramnegativo	96 (34)	67 (28)	
Grampositivo	46 (16)	45 (19)	
Hongos	7 (3)	6 (3)	
Parásitos	3 (1)	0	
Polimicrobiano	40 (14)	29 (12)	
<i>Bacteriemia</i>	91 (32)	78 (33)	0,9
<i>Terapia antimicrobiana empírica</i>			
Adecuada	162 (58)	127 (54)	0,47
Inadecuada	31 (11)	23 (10)	
No evaluable	88 (31)	87 (36)	
<i>Infección nosocomial</i>			
Bacteriemia	20 (7)	17 (7)	0,99
Neumonía	17 (6)	15 (6)	

Tabla 1 (Continuación)

Variables	< 65 años n: 281 n (%)	≥ 65 años n: 237 n (%)	p
Ventilación mecánica	101 (36)	107 (45)	0,03
Terapia de reemplazo renal	37 (13)	19 (8)	0,06
SOFA máximo ^a	8 [3-13]	9 [5-13]	0,1
SOFA primer día ^a	6 [2-10]	8 [4-11]	0,01
SOFA total ^a	8 [3-14]	10 [6-13]	0,13
Delta SOFA ^a	1 [0-4]	1 [0-3]	0,6
SOFA renal máximo			0,07
Normal	88 (31)	52 (22)	
Disfunción	102 (36)	96 (41)	
Fallo	90 (32)	85 (37)	
SOFA respiratorio máximo			0,07
Normal	109 (39)	68 (29)	
Disfunción	52 (19)	53 (23)	
Fallo	119 (43)	112 (48)	
SOFA cardiovascular máximo			<0,01
Normal	106 (38)	59 (25)	
Disfunción	27 (10)	22 (9)	
Fallo	147 (52)	152 (65)	
SOFA hematológico máximo			0,11
Normal	138 (49)	106 (46)	
Disfunción	79 (28)	85 (32)	
Fallo	63 (23)	42 (21)	
SOFA neurológico máximo			0,13
Normal	158 (56)	118 (51)	
Disfunción	79 (28)	85 (37)	
Fallo	43 (15)	30 (13)	
SOFA hepático máximo			0,58
Normal	134 (48)	119 (51)	
Disfunción	115 (41)	94 (40)	
Fallo	31 (11)	20 (9)	

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; SNC: sistema nervioso central; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^a Resultados expresados en mediana y rango intercuartílico; SOFA recogido en 513 de los 518 pacientes.

demográficas y factores de riesgo para sepsis en adultos mayores²⁶. En nuestra serie, la sepsis resultó más frecuentemente originada en un foco abdominal en pacientes ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes. En contraste, la neumonía fue la causa más común de la sepsis en el estudio multicéntrico estadounidense²⁶. Esto puede deberse a diferencias en el diseño del estudio, pero también a ciertas particularidades de la sepsis en los ancianos.

Al igual que en otros estudios, se obtuvo documentación microbiológica en aproximadamente 2 tercios de los pacientes con sepsis, una cifra comparable al 60-70% descrito previamente^{2,10}. Sin embargo, nuestros cultivos mostraron una frecuencia igual de organismos gram-positivos y gram-negativos entre ancianos y jóvenes, frente a publicaciones previas que registraron una incidencia mayor de infecciones por gramnegativos en pacientes sépticos ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes²⁶. Un reciente estudio que evalúa 1.228 episodios de bacteriemia nosocomial no encontró diferencias significativas en los patrones

de la etiología o susceptibilidad entre pacientes ancianos y pacientes menores de 64 años²².

La tasa de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana adecuada al ingreso en la UCI, una variable que influyó claramente en el resultado, fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de shock séptico al ingreso fue significativamente mayor en el grupo de mayor edad. Además, no hubo diferencias significativas en la incidencia de insuficiencia de órganos durante la permanencia en la UCI excepto una mayor incidencia de fracaso hemodinámico y una tendencia hacia una mayor incidencia de insuficiencia renal. El shock séptico es una afección grave que afecta con mayor frecuencia a pacientes ancianos²⁷.

Nuestro estudio también revela datos interesantes sobre variables clínicas que influyen en el resultado a largo plazo de sujetos ancianos con sepsis a su ingreso en UCI. La insuficiencia cardiaca crónica, una condición médica concomitante significativamente más frecuente en pacientes ancianos, es una variable independiente asociada

Tabla 2 Análisis bivariable de los factores relacionados con la mortalidad a 2 años en mayores de 65 años

Variables	Supervivientes n = 81 n (%)	Fallecidos n = 156 n (%)	p
<i>Género (hombre)</i>	37 (46)	82 (53)	0,3
<i>Edad^a</i>	71 [69-75]	71 [67-77]	0,9
<i>Comorbilidades</i>			
Insuficiencia renal crónica terminal	0	6 (100)	0,07
Inmunodepresión	6 (7)	15 (10)	0,6
Diabetes	23 (28)	55 (35)	0,3
Cirugía previa	13 (16)	31 (20)	0,5
Cirrosis	1 (1)	4 (2,6)	0,5
Alcoholismo	4 (5)	12 (8)	0,4
<i>Tabaquismo</i>	7 (9)	26 (17)	0,09
EPOC	11 (14)	21 (14)	0,92
ICC	2 (3)	16 (10)	0,03
Neoplasia	7 (9)	23 (15)	0,2
<i>APACHE II^a</i>	17 [12-21]	23 [18-28]	<0,01
<i>Presentación clínica</i>			
Sepsis	26 (32)	12 (8)	<0,01
Sepsis grave	27 (33)	48 (31)	
Shock séptico	28 (34)	96 (62)	
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	45 (55)	83 (53)	0,7
<i>Origen de la infección</i>			
Comunitario	59 (73)	101 (65)	0,21
Nosocomial	22 (27)	55 (35)	
<i>Foco</i>			
Abdominal	37 (46)	85 (55)	<0,01
Catéter	3 (4)	7 (5)	
Desconocido	2 (3)	16 (10)	
Partes blandas	4 (5)	4 (3)	
Pulmón	14 (17)	32 (21)	
SNC	2 (3)	2 (1)	
Urológico	18 (22)	8 (5)	
Otros	1 (1)	2 (1)	
<i>Microorganismos</i>			
Anaerobios	2 (3)	1 (1)	<0,01
Desconocidos	28 (35)	59 (38)	
Gramnegativo	35 (52)	32 (21)	
Grampositivo	12 (15)	33 (21)	
Hongos	1 (1)	5 (3)	
Polimicrobianos	3 (4)	26 (17)	
<i>Bacteriemia</i>	25 (31)	53 (34)	0,6
<i>Terapia empírica</i>			
Adecuada	50 (62)	77 (50)	0,04
Inadecuada	3 (4)	20 (13)	
No evaluable	28 (34)	59 (37)	
<i>Infección nosocomial</i>			
Bacteriemia	3 (4)	14 (9)	<0,01
Neumonía	0	15 (10)	

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; SNC: sistema nervioso central; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

^a Resultados expresados en mediana y rango intercuartílico.

Tabla 3 Análisis bivariable de los factores relacionados con la mortalidad a 2 años en mayores de 65 años: variables relacionadas con la afectación orgánica

Variables	Supervivientes n = 81 n (%)	Fallecidos n = 156 n (%)	p
<i>SOFA máximo^a</i>	4 [2-9]	12 [8-14]	< 0,01
<i>SOFA primer día^a</i>	4 [1-9]	8 [6-12]	< 0,01
<i>SOFA total^a</i>	4 [2-9]	12 [8-14]	< 0,01
<i>Delta SOFA^a</i>	0 [0-1]	2 [0-4]	< 0,01
<i>SOFA renal máximo</i>			< 0,01
Normal	33 (41)	19 (12)	
Disfunción	40 (50)	56 (37)	
Fallo	7 (9)	78 (51)	
<i>SOFA respiratorio máximo</i>			< 0,01
Normal	40 (50)	28 (18)	
Disfunción	26 (33)	27 (18)	
Fallo	14 (18)	98 (64)	
<i>SOFA cardiovascular máximo</i>			< 0,01
Normal	39 (50)	20 (13)	
Disfunción	11 (12)	11 (7)	
Fallo	30 (38)	122 (80)	
<i>SOFA hematológico máximo</i>			< 0,01
Normal	49 (61)	57 (37)	
Disfunción	20 (25)	65 (43)	
Fallo	11 (14)	31 (20)	
<i>SOFA neurológico máximo</i>			< 0,01
Normal	59 (74)	59 (39)	
Disfunción	18 (23)	67 (44)	
Fallo	3 (4)	27 (18)	
<i>SOFA hepático máximo</i>			< 0,01
Normal	53 (66)	66 (43)	
Disfunción	22 (28)	72 (47)	
Fallo	5 (6)	15 (10)	
<i>Ventilación mecánica</i>	14 (17)	93 (60)	< 0,01
<i>Terapia de reemplazo renal</i>	37 (13)	19 (8)	0,06

SOFA: Sequential OrganFailure Assessment.

a mortalidad a los 2 años. El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica es generalmente negativo, describiéndose en varias series un 50% de mortalidad a los 12 meses en los pacientes con síntomas graves. De hecho, estudios previos han identificado insuficiencia cardíaca crónica como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis grave^{28,29} o con NAVM³⁰. La cirrosis es también una condición médica crónica que se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos^{2,29}. Nuestros resultados revelan que la cirrosis no es un predictor independiente de mortalidad en pacientes ancianos. Este hallazgo puede explicarse por la baja incidencia de esta comorbilidad en nuestra serie.

Solo 2 fallos orgánicos (renal y respiratorio) están independientemente asociados con la mortalidad a 2 años. Destaca que el fallo, pero no la disfunción, de estos órganos se relacionó con la mortalidad a largo plazo. La disfunción orgánica es un proceso dinámico que puede variar de una afectación leve a un fracaso manifiesto que requiere soporte

externo. Se ha documentado que la mortalidad en UCI está relacionada significativamente con el fallo de órganos pero no con la disfunción orgánica³¹. Hasta donde conocemos, ningún estudio publicado ha evaluado el impacto de los diferentes grados de disfunción orgánica sobre la mortalidad a largo plazo en la sepsis. Un estudio retrospectivo ha documentado que la insuficiencia renal aguda tiene un impacto negativo a 2 años sobre la mortalidad de los pacientes con sepsis³². Recientemente, mayores tasas de mortalidad asociadas a sepsis grave entre pacientes de raza negra son explicadas tanto por mayores tasas de hospitalización relacionadas con infección, como por una mayor incidencia de disfunción orgánica aguda. En este contexto, los fallos respiratorios y renales fueron más prevalentes en los pacientes de raza negra, mientras que el fracaso cardiovascular fue más frecuente en pacientes de raza blanca, grupo que registró menor mortalidad³³. El hecho de que la disfunción orgánica no tenga un efecto perdurable sobre la mortalidad de los pacientes sépticos sugiere un carácter funcional, y por

Tabla 4 Regresión de Cox para la supervivencia a 2 años en mayores de 65 años

Variabes	HR	IC 95%	p
<i>Edad</i>	0,99	0,97-1,03	0,9
<i>Género (hombre)</i>	0,95	0,69-1,3	0,8
<i>Origen nosocomial</i>	1,1	0,79-1,52	0,6
<i>Tratamiento quirúrgico</i>	0,99	0,73-1,37	0,9
<i>APACHE II</i>	1,09	1,06-1,11	< 0,01
<i>Presentación clínica</i>			
Sepsis	1,0 (referente)		
Sepsis grave	2,7	1,44-5,09	< 0,01
Shock séptico	4,47	2,45-8,16	< 0,01
<i>Terapia empírica</i>			
Adecuada	1,0 (referente)		
Inadecuada	1,77	1,08-2,89	0,02
No evaluable	1,3	0,92-1,82	0,13
<i>Comorbilidades</i>			
Insuficiencia renal crónica terminal	2,4	1,08-5,56	0,03
Inmunodepresión	1,3	0,77-2,23	0,32
Diabetes	1,24	0,89-1,72	0,2
Cirugía previa	1,06	0,71-1,57	0,78
Cirrosis	1,55	0,57-4,19	0,39
Alcoholismo	1,38	0,77-2,49	0,29
Tabaquismo	1,4	0,93-1,16	0,11
EPOC	1,05	0,66-1,67	0,83
ICC	1,88	1,12-3,16	0,02
Neoplasia	1,25	0,8-1,95	0,32
<i>Foco</i>			
Urológico	1,0 (referente)		
Abdominal	3,33	1,61-6,89	< 0,01
Catéter	2,5	0,91-6,9	0,08
Desconocido	5,9	2,52-13,84	< 0,01
Otros	2,23	0,47-10,51	0,3
Partes blandas	2,02	0,61-6,7	0,25
Pulmón	3,13	1,44-6,81	< 0,01
SNC	2,06	0,44-9,7	0,36
<i>Microorganismos</i>			
Polimicrobiano	1,0 (referente)		
Anaerobios	0,25	0,03-1,85	0,25
Desconocido	0,67	0,42-1,05	0,08
Gramnegativo	0,38	0,23-0,64	< 0,01
Grampositivo	0,615	0,37-1,03	0,06
Hongos	0,84	0,33-2,21	0,73
<i>Bacteriemia</i>	1,0	0,72-1,39	0,99
<i>Terapia de reemplazo renal</i>	2,96	1,8-4,83	< 0,01
<i>Ventilación mecánica</i>	3,13	2,25-4,35	< 0,01
<i>Infecciones nosocomiales</i>			
No	1,0 (referente)		
Bacteriemia	1,27	0,73-2,21	0,39
Neumonía	1,73	1-2,98	0,05
<i>SOFA primer día</i>	1,18	1,14-1,23	< 0,01
<i>SOFA total</i>	1,18	1,14-1,22	< 0,01
<i>SOFA máximo</i>	1,20	1,16-1,24	< 0,01
<i>Delta SOFA</i>	1,16	1,10-1,22	< 0,01

Tabla 4 (Continuación)

VARIABLES	HR	IC 95%	p
SOFA renal máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	2	1,2-3,38	< 0,01
Fallo	6,04	3,63-10,06	< 0,01
SOFA respiratorio máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	1,32	0,78-2,24	0,3
Fallo	4,67	3,04-7,16	< 0,01
SOFA cardiovascular máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	1,7	0,81-3,54	0,16
Fallo	4,28	2,66-6,88	< 0,01
SOFA hematológico máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	1,61	1,13-2,31	< 0,01
Fallo	1,84	1,18-2,85	< 0,01
SOFA neurológico máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	2,13	1,49-3,02	< 0,01
Fallo	3,48	2,19-5,53	< 0,01
SOFA hepático Máximo			
Normal	1,0 (referente)		
Disfunción	1,84	1,31-2,57	< 0,01
Fallo	1,63	0,93-2,86	0,08

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; SNC: sistema nervioso central; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

ende recuperable, frente al probable daño estructural que se establece en los fallos orgánicos y cuya influencia, al igual que se ha comentado en otros paciente críticos, condiciona la supervivencia tardía de estos pacientes.

Tabla 5 Variables independientemente asociadas con la mortalidad según regresión de Cox en mayores de 65 años

VARIABLES	HR	95% IC	p
SOFA renal Máximo			
Normal	1,0		
Disfunción	1,54	0,89-2,6	0,12
Fallo	3,61	2,10-6,23	< 0,01
SOFA respiratorio Máximo			
Normal	1,0		
Disfunción	0,94	0,56-1,62	0,83
Fallo	3,67	2,31-5,86	< 0,01
Terapia antimicrobiana empírica			
Adecuada	1,0		
Inadecuada	2,19	1,32-3,62	< 0,01
No evaluable	0,97	0,68-1,39	0,9
ICC	2,24	1,28-3,94	0,01

^a HR: adjusted hazard ratio; ICC: Insuficiencia cardiaca crónica; SOFA: sequential organ failure assessment.

Nuestros resultados destacan la importancia de la pronta administración de terapia antimicrobiana adecuada, que se asocia con una reducción de 2 veces la mortalidad a los 2 años. La ausencia de demora y la adecuación de la terapia antimicrobiana en los pacientes con sepsis grave han demostrado ser factores determinantes de los resultados a corto plazo (mortalidad de 28 días, UCI u hospitalaria)^{10,34-37}. Existe muy poca información acerca del impacto de la terapia antimicrobiana empírica adecuada sobre la mortalidad a largo plazo. Cabe destacar, en pacientes no críticos con bacteriemia o fungemia, que la inadecuada terapia antimicrobiana fue identificada como un predictor independiente de mortalidad a largo plazo después de un seguimiento promedio de 16 meses³⁸. La relación entre la antibioterapia inapropiada y el desarrollo de fallos orgánicos está documentada en un estudio previo, si bien el seguimiento se restringió al periodo de hospitalización³⁹. En nuestro estudio, la influencia prolongada de la antibioterapia empírica podría justificarse en la prevención de fallos orgánicos, que, de desarrollarse, influirían claramente en la supervivencia a largo plazo, tal y como sugieren los resultados.

Además, la información sobre el impacto de las diferentes intervenciones terapéuticas sobre la sepsis en el pronóstico a largo plazo es escasa. Recientemente, en un estudio con un diseño «antes-después», la aplicación de la terapia precoz dirigida para el tratamiento de pacientes con

sepsis grave y shock séptico ha demostrado estar asociada a una mortalidad significativamente menor a un año⁴⁰.

Los autores admitimos varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el uso apropiado de otras intervenciones terapéuticas que influyen en el resultado de la sepsis no ha sido registrado, y el periodo de estudio no permite registrar las aportaciones del más reciente enfoque integral y precoz de la sepsis impulsado por la Surviving Sepsis Campaign. En segundo lugar, en pacientes con shock séptico, un retraso de 24 h en el comienzo del tratamiento adecuado es inaceptable, dado que el pronóstico de estos pacientes está claramente influido por la terapia precoz³⁶. En tercer lugar, la calidad de vida y años de vida ajustados por calidad, que han demostrado ser importantes medidas para evaluar la eficacia de la atención, no están disponibles en nuestros pacientes ancianos. El hecho de ser un estudio unicéntrico, a pesar del considerable tamaño muestral, puede afectar a la validez de los resultados. Por último, la inclusión de pacientes ancianos que ingresan en UCI puede facilitar un sesgo de selección, dado que quedan excluidos otros pacientes ancianos con sepsis que por diversos motivos no llegan a ingresar en UCI.

En conclusión, en la población ≥ 65 años que ingresa en UCI por sepsis, la presencia de enfermedades crónicas, la presentación clínica como shock séptico y el origen abdominal son más frecuentes que en sujetos más jóvenes. El análisis de mortalidad revela que los pacientes ancianos sépticos con insuficiencia cardíaca crónica presentan un mal pronóstico a largo plazo. Sobre la afectación orgánica, solo los fallos respiratorios y renales son independientemente asociados con mortalidad a 2 años. Teniendo en cuenta estos factores, son recomendables tanto las intervenciones dirigidas a prevenir el fracaso de estos 2 sistemas, como un seguimiento más estrecho tras el alta hospitalaria de estos pacientes de alto riesgo. Asimismo, deberían adoptarse medidas encaminadas a redoblar los esfuerzos para incrementar la prescripción adecuada de antimicrobianos, dado que una terapia incorrecta duplica la probabilidad de muerte a los 2 años en pacientes ancianos.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

Mostramos nuestro agradecimiento al Dr. E. Vigil por su colaboración en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definition for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.
- 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;34:344-53.
- Angus D, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303-10.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284-9.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31:2232-8.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35:1244-50.
- Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich Jr J. Caring for the critically ill patient. Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease: can we meet the requirements of an aging population? *JAMA*. 2000;284:2762-70.
- Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med*. 2009;37:81-8.
- Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis*. 2005;40:719-27.
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2742-51.
- Yende S, Angus DC. Long-term outcomes from sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:382-6.
- Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38:1276-83.
- Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*. 1997;277:1058-63.
- Kaarlola A, Tallgren M, Pettila V. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted life-years among critically ill elderly patients. *Crit Care Med*. 2006;34:2120-6.
- Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter P. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1993;19:265-72.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II, a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, 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;22:707-10.
- Vincent JL, de Mendonça A, 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;26:1793-800.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA scores to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicenter study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25:686-96.
- Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A,

- et al. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:1288–96.
21. Martin Greg S, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
 22. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijck D, Lizy C, Decruyenaere J, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med.* 2009;37:1634–41.
 23. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41:5504–12.
 24. Weycker D, Akhras KS, Edelsberg J, Angus D, Oster G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2316–23.
 25. Braun L, Riedel AA, Cooper LM. Severe sepsis in managed care: analysis of incidence, one-year mortality, and associated costs of care. *J Manag Care Pharm.* 2004;10:521–30.
 26. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:15–21.
 27. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:165–72.
 28. Brun Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA.* 1995;274:968–74.
 29. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:580–8.
 30. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35:1888–95.
 31. Nfor TK, Walsh TS, Prescott RJ. The impact of organ failures and their relationship with outcome in intensive care: analysis of a prospective multicentre database of adult admissions. *Anaesthesia.* 2006;61:731–8.
 32. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Resina C, Santos C, Pereira A, et al. Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *BMC Nephrol.* 2010;11:9.
 33. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA.* 2010;303:2495–503.
 34. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003;115:529–35.
 35. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care.* 2006;10:R111.
 36. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589–96.
 37. 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;136:1237–48.
 38. Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Ashkenazi S, Pitlik SD. Long-term survival following bacteremia or fungemia. *JAMA.* 1995;274:807–12.
 39. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:436–41.
 40. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care.* 2009;13:R167.