



ORIGINAL

Efectos del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiótico en la supervivencia de los pacientes en shock séptico



B. Suberviola Cañas*, R. Jáuregui, M.Á. Ballesteros, O. Leizaola, A. González-Castro y Á. Castellanos-Ortega

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

Recibido el 10 de agosto de 2014; aceptado el 6 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 3 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Shock séptico;
Antibióticos;
Mortalidad;
Retraso;
Inadecuación

Resumen

Objetivo: Evaluar cómo influye el retraso en la administración de la primera dosis de antibiótico y la inadecuación de la pauta seleccionada en la supervivencia de los pacientes en shock séptico.

Diseño: Estudio prospectivo de cohortes observacional realizado entre septiembre de 2005 y septiembre de 2010.

Ámbito: Pacientes hospitalizados en la UCI de un hospital de tercer nivel.

Pacientes: Trescientos cuarenta y dos pacientes con cuadro de shock séptico.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés principales: Se determinó el tiempo hasta la administración del antibiótico (diferencia entre la presentación del shock séptico y la primera dosis de antibiótico) y la adecuación del mismo (susceptibilidad in vitro de los microorganismos aislados).

Resultados: La mortalidad en UCI fue del 26,4% y a nivel hospitalario del 33,5%. La mediana de retraso en la administración de la primera dosis de tratamiento antibiótico fue de 1,7 h. Los pacientes fallecidos recibieron el antibiótico significativamente más tarde ($1,3 \pm 14,5$ h frente a $5,8 \pm 18,02$; $p=0,001$) que los supervivientes. El porcentaje de inadecuación del tratamiento antibiótico fue del 12%. Los pacientes tratados inadecuadamente presentaron cifras de mortalidad hospitalaria significativamente más altas (33,8% frente a 51,2%; $p=0,03$) respecto a los que recibieron una pauta antibiótica adecuada. La coexistencia de retraso e inadecuación en el tratamiento antibiótico se asoció a una menor supervivencia de los pacientes.

Conclusiones: Tanto el retraso como la inadecuación del tratamiento antibiótico tienen efectos negativos sobre la supervivencia de los pacientes en shock séptico independientemente de las características de estos o de su estado de gravedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bsuberviola@yahoo.es (B. Suberviola Cañas).

KEYWORDS

Septic shock;
Antibiotics;
Mortality;
Delay;
Inadequacy

Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients

Abstract

Objective: To assess how antibiotic administration delay and inadequacy influence survival in septic shock patients.

Design: A prospective, observational cohort study was carried out between September 2005 and September 2010.

Scope: Patients admitted to the ICU of a third level hospital.

Patients: A total of 342 septic shock patients

Interventions: None

Variables of interest: The time to antibiotic administration (difference between septic shock presentation and first administered dose of antibiotic) and its adequacy (in vitro susceptibility testing of isolated pathogens) were determined.

Results: ICU and hospital mortality were 26.4% and 33.5%, respectively. The median delay to administration of the first antibiotic dose was 1.7 h. Deceased patients received antibiotics significantly later than survivors (1.3 ± 14.5 h vs. 5.8 ± 18.02 h; $P = .001$). Percentage drug inadequacy was 12%. Those patients who received inadequate antibiotics had significantly higher mortality rates (33.8% vs. 51.2%; $P = .03$). The coexistence of treatment delay and inadequacy was associated to lower survival rates.

Conclusions: Both antibiotic administration delay and inadequacy exert deleterious effects upon the survival of septic shock patients, independently of their characteristics or severity

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Pese a la importante mortalidad con la que aún cuenta, el pronóstico de la sepsis ha mejorado en los últimos años¹. El desarrollo y posterior implantación en la práctica clínica de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (CSS) es responsable en gran medida de este cambio. Diferentes iniciativas han demostrado, tanto a nivel multicéntrico como de forma aislada, que la implementación de la CSS no solo es viable sino que se asocia a importantes mejorías en la supervivencia y al ahorro de costes sociosanitarios²⁻⁵.

El instrumento básico de la campaña son los «paquetes de medidas» que son grupos de intervenciones y tratamientos de los que se espera que al ser aplicados conjuntamente y en un plazo de tiempo determinado, habitualmente corto, produzcan un efecto sinérgico y como consecuencia un mejor resultado que cuando se ejecutan individualmente. Sin embargo, el nivel de evidencia en el que se sustenta cada medida es variable y está sujeto a cambios según se van incorporando nuevas experiencias. Un ejemplo lo constituye la resucitación hemodinámica, fundamentada en un estudio aleatorizado⁶ que sin embargo no ha sido corroborado en un trabajo recientemente publicado⁷. Por motivos obvios, la administración de antibióticos no se rige por los mismos criterios y su indicación está basada exclusivamente en estudios observacionales. Debido a estos trabajos, se ha evidenciado el efecto deletéreo que sobre la supervivencia de los enfermos sépticos tienen el retraso en la administración de antibióticos y la elección de una pauta de antibioterapia inadecuada⁸⁻¹¹. Ahora bien, es de notar la heterogeneidad de muchos de estos trabajos, algunos de los cuales están focalizados en enfermedades específicas como la neumonía

comunitaria, la asociada a ventilación mecánica o la bacteriemia, y no necesariamente en el desarrollo de sepsis grave o shock séptico asociados a las mismas.

El objetivo de este estudio es evaluar cómo influye el retraso en la administración de la primera dosis de antibiótico y la inadecuación de la pauta seleccionada en la supervivencia de los pacientes en shock séptico.

Pacientes y métodos

Selección de la población

Se trata de un estudio prospectivo de cohortes observacional en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la UCI con un cuadro de shock séptico según las definiciones propuestas por la Conferencia de Consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS¹² durante el periodo comprendido entre septiembre de 2005 y septiembre de 2010 (ambos meses incluidos).

La sospecha de infección se basó en la presencia de un foco infeccioso documentado por hallazgos radiográficos o analíticos compatibles con infección o un síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección o un shock de perfil distributivo no justificado por otras causas.

La gravedad de los pacientes se estimó mediante la utilización del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score y del Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score. El primero se aplicó transcurridas las primeras 24 h de ingreso en la UCI y el segundo en el momento del ingreso en dicha unidad.

Se excluyeron del estudio los pacientes con edad menor de 18 años, los que hubieran sufrido una parada cardíaca reciente o que en su historia clínica figurasen órdenes de limitación del esfuerzo terapéutico, aquellos en los que no presentando sepsis grave o shock séptico en el momento de su ingreso en la UCI lo hubieran desarrollado durante su estancia en la misma, y todos aquellos pacientes que no hubiesen tenido resultados microbiológicos positivos y por tanto no fuese posible determinar la adecuación del tratamiento antibiótico.

El Comité de Ética del hospital evaluó el estudio y dado el carácter observacional del mismo no se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado.

Registro de variables

Se registraron las siguientes variables de los pacientes incluidos en el estudio: edad, sexo, servicio de procedencia, paciente médico o quirúrgico, tipo de infección (comunitaria o nosocomial), comorbilidades, inmunodepresión y causa (sida, neutropenia [recuento de neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$], tratamiento con glucocorticoides [$> 0,5 \text{ mg/kg}$ durante $> 30 \text{ d}$] y/o con fármacos inmunosupresores o citotóxicos, trasplante de órgano sólido, trasplante alogénico o autógeno de médula ósea, enfermedad hematológica maligna, o tumores sólidos), resultados microbiológicos de los cultivos, diagnóstico principal final, y estado al alta hospitalaria y de la UCI. Se determinó la existencia de disfunciones orgánicas teniendo en cuenta las definiciones propuestas por la Conferencia de Consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS¹².

Se consideró el tiempo hasta la administración del antibiótico como la diferencia en horas entre el primer momento documentado en que el paciente presenta criterios de shock séptico según las definiciones propuestas por la Conferencia de Consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS¹² y la administración de la primera dosis de antibiótico. Para su cálculo se empleó la información contenida en las notas de evolución clínica, ordenes médicas, notas de enfermería, hoja de registro de las constantes vitales, y resultados de pruebas solicitadas durante las horas o días previos al ingreso en la UCI.

La adecuación del tratamiento antibiótico se determinó en función la susceptibilidad *in vitro* de los microorganismos aislados. En caso de aislamientos polimicrobianos se consideró la susceptibilidad *in vitro* de la totalidad de microorganismos identificados. Se definió la inadecuación como: 1) ausencia de antimicrobianos con actividad frente al microorganismo aislado o 2) administración de un tratamiento antibiótico al cual el microorganismo era específicamente resistente.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE o mediana y rango intercuartílico si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas se expresaron como su valor absoluto acompañado de su porcentaje.

La comparación de las medias de las variables continuas de ambos grupos se efectuó mediante el análisis de la varianza o mediante el test no paramétrico de

Kruskall-Wallis cuando estuvo indicado. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de la ji cuadrado, con la corrección de Yates cuando estuvo indicada. Se tomó un riesgo alfa con una $p < 0,05$ para considerar una relación como estadísticamente significativa. Se efectuó un análisis univariable para determinar la asociación de las diferentes variables con la mortalidad.

Se hicieron análisis de regresión logística para estimar la capacidad predictiva de muerte de los diferentes factores analizados. Se forzaron en el modelo todas aquellas variables clínicas y de laboratorio que en el análisis univariable se asociaron con el riesgo de fallecimiento ($p < 0,15$). Se ajustó por las siguientes covariables: edad, sexo, inmunodepresión, APACHE II, SOFA y otros posibles factores de confusión que se identificaron. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia empleando curvas de Kaplan-Meier.

Se empleó el programa estadístico SPSS 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para el análisis estadístico.

Resultados

En el periodo de estudio se incluyeron 342 casos en los que se obtuvieron cultivos positivos que permitieran determinar la adecuación de la pauta antibiótica seleccionada. La edad media de los pacientes fue de $64,3 \pm 15,5$ años siendo 225 (65,8%) varones. La puntuación media de APACHE II y SOFA fue de $22,4 \pm 6,7$ y de $9,1 \pm 3,2$ respectivamente. La mayor parte de los pacientes (71,1%) presentaba infecciones comunitarias. La mortalidad en UCI fue del 26,9% y a nivel hospitalario del 36%. Los pacientes fallecidos (a nivel hospitalario) eran más añosos y presentaban con mayor frecuencia inmunosupresión e infecciones nosocomiales (tabla 1). En cuanto a los marcadores de gravedad, los pacientes que fallecieron tenían puntuaciones de gravedad significativamente más elevadas al ingreso en la UCI y un mayor número de órganos disfuncionantes. Los valores de SvcO_2 fueron más bajos en los fallecidos y el lactato venoso más elevado, sin que se observaran diferencias significativas respecto a los valores de proteína C reactiva y procalcitonina entre ambas poblaciones.

La mediana de retraso en la administración de la primera dosis de tratamiento antibiótico fue de 1,7 h (rango intercuartílico 0-5,5 h); de tal forma que 155 pacientes (43,5%) recibieron el tratamiento antibiótico en la primera hora. Los pacientes fallecidos recibieron el antibiótico significativamente más tarde (2,7 h [rango intercuartílico 0,3-6,2 h] frente a 1 h [rango intercuartílico 0-4,1 h]; $p = 0,001$) que los supervivientes. Se observó un incremento significativo en la mortalidad en relación con el retraso en la administración del tratamiento antibiótico (fig. 1).

El porcentaje de inadecuación del tratamiento antibiótico fue del 12% (41/342). Los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico inadecuado presentaban con mayor frecuencia infecciones nosocomiales y procedieron de plantas de hospitalización. No se observaron diferencias significativas entre estos y los pacientes con tratamiento adecuado respecto a sus características demográficas, puntuaciones de gravedad, tipo de paciente (médico o quirúrgico) o foco infeccioso responsable del shock séptico (tabla 2). Estos pacientes, los tratados inadecuadamente,

Tabla 1 Características de la población a estudio

	Población total n = 342	Supervivientes n = 219	Fallecidos n = 123	p
Edad (años)	64,3 ± 15,5	63,7 ± 16,4	67,5 ± 13,7	0,003
Sexo masculino, n (%)	225 (65,8)	143 (65,2)	82 (66,6)	0,81
Inmunosupresión, n (%)	78 (22,8)	37 (16,8)	41 (33,3)	0,001
Infección comunitaria, n (%)	243 (71,1)	161 (73,5)	82 (66,6)	< 0,001
Pacientes médicos, n (%)	198 (57,9)	130 (59,3)	68 (55,2)	0,49
Foco de infección, n (%)				
Abdomen	132 (38,6)	82 (37,4)	50 (40,6)	0,02
Neumonía	105 (30,7)	70 (31,9)	35 (28,4)	
Tracto urinario	44 (12,9)	34 (15,5)	10 (8,1)	
Catéter	26 (7,6)	14 (6,3)	12 (9,7)	
Piel/tejidos blandos	14 (4,1)	7 (3,1)	7 (5,6)	
Otros	21 (6,1)	12 (5,4)	9 (7,3)	
Procedencia, n (%)				
Otros hospitalares	50 (14,6)	32 (14,6)	18 (14,6)	0,14
Urgencias	120 (35,1)	83 (37,8)	37 (30)	
Planta médica	56 (16,4)	28 (12,7)	28 (22,7)	
Planta quirúrgica	116 (33,9)	76 (34,7)	40 (32,5)	
APACHE II	22,4 ± 6,7	20,4 ± 5,6	26,8 ± 7,2	< 0,001
SOFA	9,1 ± 3,2	8,5 ± 2,6	10,8 ± 3,3	< 0,001
Disfunción orgánica (número)	3,4 ± 1,3	3,2 ± 1,2	3,8 ± 1,3	< 0,001
PCT (ng/ml)	29,2 ± 49,4	27,09 ± 55,3	22,2 ± 29,1	0,37
PCR (mg/dl)	20,9 ± 12,4	20,9 ± 13,4	20,0 ± 13,5	0,45
SvcO ₂ (%)	69,2 ± 13,3	69,6 ± 12,4	67,1 ± 15,0	0,02
Lactato (mg/dl)	34,7 ± 29,4	30,0 ± 25,3	40,6 ± 32,5	< 0,001
Ventilación mecánica, n (%)	229 (67)	119 (54,3)	110 (89,4)	< 0,001
SDRA, n (%)	160 (46,8)	78 (35,6)	82 (66,2)	< 0,001
HDFVVC, n (%)	65 (19,0)	27 (12,3)	38 (30,8)	< 0,001

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno.

presentaron cifras de mortalidad hospitalaria significativamente más altas (el 33,8% frente al 51,2%; $p = 0,03$) respecto a los que recibieron una pauta antibiótica adecuada. Asimismo, se observaron diferencias significativas en análisis de supervivencia entre los pacientes que recibieron una pauta antibiótica adecuada y los que no (log rank test: 0,03) (fig. 2).

La coexistencia de retraso e inadecuación en el tratamiento antibiótico se asoció a una menor supervivencia de

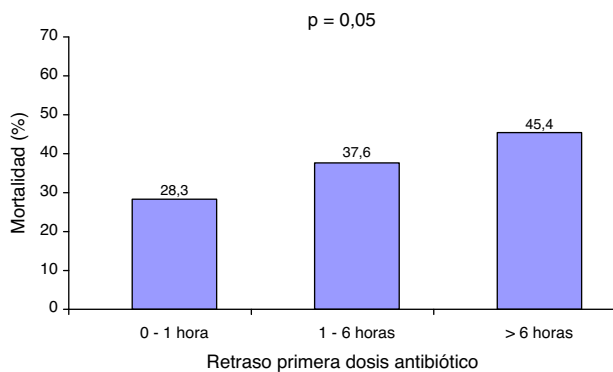


Figura 1 Relación entre retraso en la administración de antibiótico y mortalidad hospitalaria.

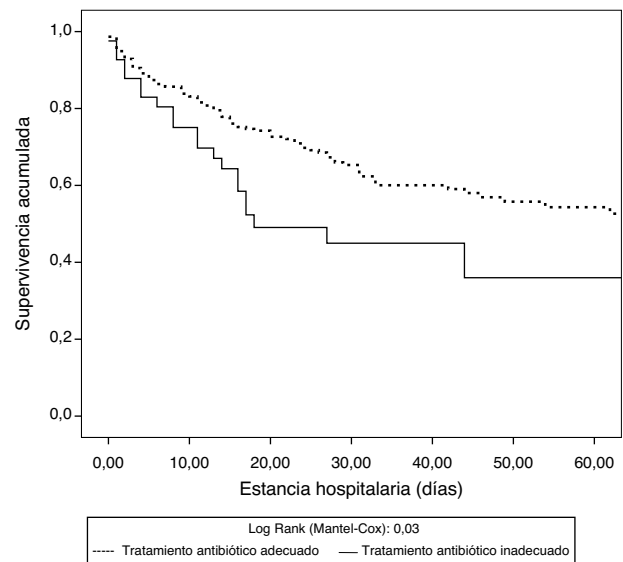


Figura 2 Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) referido a adecuación del tratamiento antibiótico y mortalidad hospitalaria.

Tabla 2 Diferencias entre los pacientes con tratamiento antibiótico adecuado e inadecuado

	Antibiótico adecuado n = 301	Antibiótico inadecuado n = 41	p
Edad (años)	64,3 ± 15,7	65,8 ± 14,6	0,55
Sexo masculino, n (%)	200 (66,4)	25 (60,9)	0,48
Infección comunitaria, n (%)	221 (73,4)	22 (53,6)	0,01
Pacientes médicos, n (%)	178 (59,1)	20 (48,7)	0,23
APACHE II	22,8 ± 6,7	23,2 ± 6,7	0,74
SOFA	9,5 ± 3,2	9,3 ± 2,7	0,67
Disfunción orgánica (número)	3,5 ± 1,2	3,5 ± 1,5	0,99
Procedencia, n (%)			
Otros hospitales	42 (13,9)	8 (19,5)	0,03
Urgencias	113 (37,5)	7 (17)	
Planta médica	48 (15,9)	8 (19,5)	
Planta quirúrgica	98 (32,5)	18 (43,9)	
Foco de infección, n (%)			
Abdomen	112 (37,2)	20 (48,7)	0,18
Neumonía	94 (31,2)	11 (26,8)	
Tracto urinario	39 (12,9)	5 (12,1)	
Catéter	24 (7,9)	2 (4,8)	
Piel/tejidos blandos	14 (4,6)	1 (2,4)	
Otros	18 (5,9)	2 (4,8)	
PCT (ng/ml)	29,1 ± 49,9	20,2 ± 41,6	0,42
PCR (mg/dl)	21,3 ± 13,0	16,9 ± 10,3	0,02
SvcO ₂ (%)	69,4 ± 12,4	69,9 ± 16,5	0,80
Lactato (mg/dl) ^a	37,2 ± 31,5	24,8 ± 15,8	0,02
Ventilación mecánica, n (%)	198 (65,7)	31 (75,6)	0,28
SDRA, n (%)	140 (46,5)	20 (48,7)	0,86
HDFVVC, n (%)	57 (18,9)	8 (19,5)	0,99

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno.

^a Lactato medido en el momento del diagnóstico del shock séptico.

Tabla 3 Análisis de regresión logística referido a mortalidad hospitalaria

	OR	IC95%	p
Edad	1,01	0,99-1,03	NS
Sexo	0,93	0,54-1,61	NS
Infección comunitaria	0,94	0,53-1,67	NS
Inmunosupresión	3,59	1,73-7,43	0,001
Número de órganos disfuncionantes	0,98	0,78-1,24	NS
Foco infeccioso	0,93	0,81-1,05	NS
APACHE II	1,17	1,11-1,23	< 0,001
SOFA	1,07	0,93-1,22	NS
Necesidad de ventilación mecánica	4,86	2,46-9,60	< 0,001
Antibióterapia adecuada	0,44	0,21-0,92	0,03
Retraso en primera dosis de antibiótico	1,03	1,01-1,06	0,008

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NS: resultado estadísticamente no significativo; OR: odds ratio; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno.

los pacientes (fig. 3). En el análisis de regresión logística, tras ajustar por los potenciales factores de confusión, la inadecuación del tratamiento (OR: 0,44 [IC95%: 0,21-0,92]; p=0,03) y el retraso en la administración (OR: 1,01 [IC95%: 1,01-1,06]; p=0,008) fueron marcadores independientes de supervivencia (tabla 3).

Discusión

Nuestros resultados confirman que, independientemente del foco infeccioso, del origen de la infección (nosocomial o comunitario) o de la gravedad del cuadro, el retraso y la inadecuación en el tratamiento antibiótico

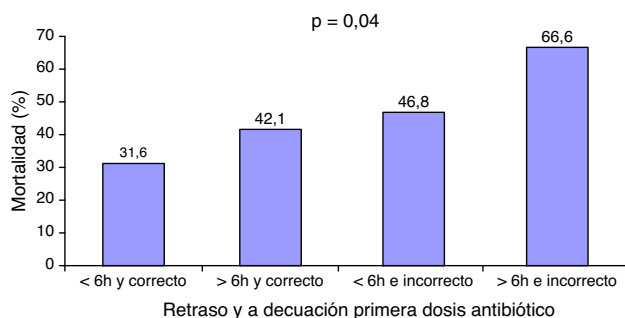


Figura 3 Relación entre retraso en el tratamiento antibiótico e inadecuación del mismo con la mortalidad hospitalaria.

de los pacientes en shock séptico tienen un efecto deletéreo acumulativo en la supervivencia hospitalaria de los mismos.

La importancia de la administración precoz del tratamiento antibiótico en los pacientes en sepsis grave y shock séptico es evidente. Con algunas excepciones, los estudios realizados confirman la existencia de una fuerte asociación entre la rapidez en la administración de la antibioterapia y unas mayores tasas de supervivencia, estancias hospitalarias más cortas y el ahorro de recursos sanitarios^{8-11,13}. Tal es así que algunos autores sugieren que el efecto beneficioso del paquete de medidas de resucitación de la CSS pueda deberse al impacto de la administración precoz de antibióticos¹. Aunque los resultados de nuestro actual trabajo refuerzan la importancia del tratamiento antibiótico precoz, experiencias anteriores de nuestro grupo demuestran que el incremento de la supervivencia depende en mayor medida del número de medidas aplicadas y no de cuáles sean estas². En nuestro trabajo, la mediana de tiempo hasta la administración del antibiótico fue de 1,7 h, discretamente mejor que en muchos de los trabajos realizados¹⁴⁻¹⁷. Respecto a su efecto en la mortalidad, esta se incrementó un 1% por cada hora de retraso en la antibioterapia independientemente de la procedencia del paciente, de su gravedad o del origen de la infección. Se trata de un efecto inferior al observado por Kumar et al.⁸, que en su trabajo publicado en 2006 describieron un descenso de la supervivencia del 7,6% por cada hora de retraso. Debemos tener en cuenta que el trabajo de Kumar et al. incluyó exclusivamente a pacientes con tratamiento antibiótico adecuado y que, además, el retraso se cuantificó a partir de la presencia de hipotensión mientras que en el nuestro se tomó como referencia el momento de presentación de shock séptico excluyendo a los pacientes que hubieran respondido a la resucitación con fluidos. Nuestros resultados se asemejan a los reportados por Gaiieski et al.¹⁴ o más recientemente por Ferrer et al.¹³. Estos últimos demostraron en la mayor población a estudio publicada hasta el momento que el efecto negativo del retraso antibiótico es independiente del área hospitalaria en que el paciente se localice o de su gravedad¹³. Aunque el tamaño muestral no es comparable, las características de nuestra población (heterogénea y proveniente de diferentes áreas hospitalarias) se asemejan a la de este trabajo. Ciertamente, otras iniciativas como las de Puskarich et al.¹⁷ o Bloos et al.¹⁶ no han logrado reproducir los resultados obtenidos por Kumar et al., y esto podría achacarse a diferencias

en las poblaciones a estudio o a la metodología empleada en los mismos.

La selección de una pauta antibiótica inadecuada no es infrecuente, varía entre el 11%¹⁸ y el 44%¹⁰ según las series y se ha asociado a un efecto deletéreo sobre la supervivencia de pacientes con bacteriemia, peritonitis, neumonía asociada a ventilación mecánica y sepsis^{9,14,18-22}. Sin embargo, aunque parece obvio que el empleo de un antibiótico inadecuado pueda influir en el pronóstico de los enfermos sépticos, varios estudios no han logrado poner de manifiesto este efecto²³⁻²⁶. Este hecho podría deberse a que el impacto de la inadecuación en la mortalidad puede estar influido, entre otros, por factores como la gravedad del paciente^{27,28}, el foco infeccioso responsable de la sepsis²⁸ o el microorganismo que la provoca²⁹. Los trabajos realizados muestran que, a mayor gravedad del cuadro mayor beneficio podría obtenerse del empleo de una pauta antibiótica adecuada. El trabajo realizado por Kumar et al.²⁹ en más de 5.000 pacientes en shock séptico es en el que mayores diferencias de mortalidad se han observado en función del acierto terapéutico (5 veces mayor mortalidad en el grupo con tratamiento inadecuado). Por su parte, Garnacho-Montero et al. en un grupo compuesto por 406 pacientes sépticos observaron que las mayores diferencias en la supervivencia con relación a la adecuación del tratamiento se presentaban en los pacientes con los cuadros más graves, aquellos con disfunciones orgánicas asociadas a la sepsis²⁸. Los resultados de nuestro trabajo avalan esta hipótesis. En una población compuesta exclusivamente por pacientes en shock séptico, con puntuaciones elevadas en los medidores de gravedad y una media de 3 órganos disfuncionantes la adecuación en el tratamiento antibiótico se asoció a una reducción del riesgo de muerte a la mitad. Por otra parte, el efecto de un tratamiento adecuado podría verse atenuado si este se administra de forma tardía. La mortalidad que observamos en los pacientes con tratamiento adecuado administrado en las primeras 6 h fue del 31% frente al 46% con tratamiento inadecuado. Estas diferencias se reducen a una tercera parte cuando el tratamiento adecuado se administra más tarde de las 6 h (un 42% frente a un 46%). Bloos et al. han publicado recientemente resultados similares si bien en este caso las diferencias de mortalidad observadas fueron menores probablemente por tratarse de pacientes menos graves y, como se ha apuntado, por ello menos sensibles al efecto de la inadecuación¹⁶.

Las guías clínicas de la CSS recomiendan en los pacientes con sepsis el uso de antibióticos de amplio espectro lo más precozmente posible y siempre en la primera hora de evolución del cuadro (en el caso de pacientes ya hospitalizados) o en las primeras 3 h (en pacientes que se encuentren en el servicio de urgencias)³⁰. Pese a que la implementación de estas guías en la práctica clínica se ha asociado a una reducción del tiempo de respuesta hasta la administración de antibióticos, un incremento en la supervivencia y un ahorro de costes sociosanitarios, diferentes estudios han puesto de manifiesto las dificultades para trasladar estas recomendaciones a la práctica diaria^{31,32}. Este fenómeno es bien conocido y afecta no solo a las sepsis sino incluso a dolencias tan frecuentes como la cardiopatía isquémica³³. Por ello, teniendo en cuenta los beneficios logrados, debe favorecerse el desarrollo de iniciativas encaminadas a vencer las barreras que limitan la administración

de la antibioterapia según las recomendaciones de la CSS prestando especial atención a las áreas de hospitalización pues son las zonas del hospital que cuentan con los tiempos de respuesta más prolongados y con las mayores tasas de inadecuación³⁴.

Nuestro trabajo cuenta con una serie de limitaciones entre las que cabe destacar el hecho de que la generalización de sus resultados a otras poblaciones puede verse limitada por tratarse de un trabajo unicéntrico y con una población con una alta tasa de pacientes inmunosuprimidos. Además, nuestro análisis se restringió a aquellos pacientes con infecciones documentadas microbiológicamente por lo que desconocemos si nuestros resultados son aplicables a pacientes con infecciones sistémicas sin hallazgos microbiológicos. No se han evaluado ni la dosis de antibióticos empleada ni su intervalo de administración como factores que puedan influir en la adecuación del tratamiento por lo que desconocemos cómo estos han podido afectar a los resultados obtenidos. Finalmente, no ha sido posible incluir en el análisis multivariado otros tratamientos como el control del foco o la resucitación hemodinámica; por ello no podemos descartar que la reducción de mortalidad sea un efecto solo de los antibióticos sino de la suma de un abordaje global más precoz.

Conclusiones

Tanto el retraso como la inadecuación del tratamiento antibiótico tienen efectos negativos sobre la supervivencia de los pacientes en shock séptico independientemente de las características de estos o de su estado de gravedad. Por este motivo, deben favorecerse iniciativas encaminadas a lograr un reconocimiento y tratamiento lo más precoz posible de los mismos empleando para ello antibióticos de amplio espectro. Financiado por el Ministerio de Sanidad a través de una beca FIS (PI070723).

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311:1308-16.
2. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2014;40:182-91.
3. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*. 2010;38:1036-43.
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:222-31.
5. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, et al. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med*. 2010;38:668-78.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al., Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.
7. ProCESS Investigators Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683-93.
8. 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.
9. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás 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.
10. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: Link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med*. 2002;162:682-8.
11. Barlow G, Nathwani D, Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2007;62:253-9.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al., SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-6.
13. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749-55.
14. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38:1045-53.
15. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al., Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294-330.
16. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al., MEDUSA Study Group. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18:R42.
17. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al., Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med*. 2011;39:2066-71.
18. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med*. 2003;31:462-7.
19. Chen HC, Lin WL, Lin CC, Hsieh WH, Hsieh CH, Wu MH, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:947-53.

20. Valles J, León C, Álvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:387–95.
21. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146–55.
22. Fitousis K, Moore LJ, Hall J, Moore FA, Pass S. Evaluation of empiric antibiotic use in surgical sepsis. *Am J Surg*. 2010;200:776–82.
23. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:412–8.
24. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:760–6.
25. Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2000;160:1001–4.
26. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Panos GZ. Impact of initial discordant treatment with beta-lactam antibiotics on clinical outcomes in adults with pneumococcal pneumonia: A systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1567–74.
27. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alacala MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest*. 2003;123:1615–24.
28. 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.
29. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al., Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–48.
30. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al., Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
31. Sebat F, Musthafa AA, Johnson D, Kramer AA, Shoffner D, Eliason M, et al. Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. *Crit Care Med*. 2007;35:2568–75.
32. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med*. 2006;24:553–9.
33. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28–66.
34. Kuo YW, Chang HT, Wu PC, Chen YF, Lin CK, Wen YF, et al. Compliance and barriers to implementing the sepsis resuscitation bundle for patients developing septic shock in the general medical wards. *J Formos Med Assoc*. 2012;111:77–82.