



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES “ESPÍRITU SANTO”

FACULTAD DE POSTGRADO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

TÍTULO:

**“SEPTI FAST COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO
MICROBIOLÓGICO TEMPRANO PARA SHOCK SÉPTICO”**

**TRABAJO DE TITULACION PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO A OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

NOMBRE DEL ESPECIALISTA:

JULIO CÉSAR SALAS BANCHÓN

TUTOR: BOLÍVAR ZURITA ROSERO

GUAYAQUIL, ENERO, 2017

INDICE GENERAL

Dedicatoria.....	
.....III	
Agradecimientos.....	
.....IV	
Certificación del autor.....	VI
Resumen.....	
.....VII	
Abstract.....	IX
CAPITULO I	
INTRODUCCION.....	
.....1	
CAPITULO II	
OBJETIVOS.....	
.....4	
CAPITULO III	
MARCO	
TEORICO.....	5
3.1.	
Etimología.....	5
3.2	
Historia.....	5
3.3	
Definición.....	6
3.4	
Epidemiología.....	9

3.5	
Fisiopatología.....	10
3.6 Diagnostico Clínico y de	
Laboratorio.....	11
3.7 Diagnostico	
Microbiológico.....	12
3.8 Otros tipos de diagnósticos	
microbiológicos.....	13
3.8.1. Dependientes de cultivo	
positivo.....	14
3.8.2 Métodos	
amplificados.....	14
3.8.3. Directo de	
sangre.....	14
3.8.3.1.	
SeptiFast.....	15
3.9.3.1.1.	
Técnica.....	17
3.10. La	
Problemática.....	18

CAPITULO IV	
DISEÑO METODOLOGICO (MATERIALES Y	
METODOS).....	19
4.1. Diseño de la	
investigación.....	19
4.2 población y	
muestra.....	19
4.2.1. Criterios de	
inclusión.....	19
4.2.2. Criterios de	
exclusión.....	20
4.3 operacionalización de las	
variables.....	21
4.4	
instrumentos.....	23
4.5. Ejecución de	
investigación.....	23

CAPITULO V

ANALISIS e INTERPRETACION DE LOS	
RESULTADOS.....	24

CAPITULO VI

DISCUSION.....	
....	31

CAPITULO VII

CONCLUSIONES.....	
.....	34

CAPITULO VIII

RECOMENDACIONES.....
...36

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA.....
.....37

DEDICATORIA

A mis hijos, Juli y Diani, y a mi esposa Diana, por todo el tiempo que les he robado.

AGRADECIMIENTOS

Eterno a ese ente superior llamado Dios, por la oportunidad de llegar a tener un poco más de conocimiento, que los demás; a mamá por permitirme gozar de su esfuerzos para lograr ser médico, a mis hermanos por dejarles conocer que apostar por mí no fue en vano.

A mi esposa por su gran amor, y a mis hijos por decirme papá, tantas veces aunque vista siempre el mismo traje quirúrgico.

A mis intensivistas, mis médicos tratantes de todos los departamentos, a mis enfermeras, mis auxiliares, por formar mi familia “nosocomial” del Hospital Luis Vernaza:

Al Dr. Luis González, por dejarme aprender de él, que el callar y analizar, dice más que alardear.

Al Dr. José Vergara por aprender de él que la mediocridad no debe ser tolerable, que siempre hay 1 día para mejorar.

Al Dr. Luis Martillo, por aprender de él que el análisis fisiopatológico es superior al estrés del trabajo.

Al Dr. Telmo Fernández, por aprender de él, que ser obsesivo, marca la diferencia.

A la Dra. Electra Moreno por aprender de ella, el carácter necesario para que las cosas ocurran cuando nuestros pacientes más lo necesitan.

Al Dr. Jerónimo Cassanello, por aprender de él, mis primeros pasos.

Al Dr. Saúl Zavala, Dr. William Zapata, Carlos Correa, por ser mis amigos en mis primeras guardias, y enseñarme que esa estrecha barrera del conocimiento, entre el Médico residente y el Médico tratante solo se achica leyendo.

Al Dr. Enrique Boloña, por aprender de él, que la UCI está llena de detalles, y se debe ser ordenada.

Al Dr. Miguel Chun-Sang, por aprender de él, que el análisis clínico es supremo.

Al Dr. José Salvatierra, mi amigo, por aprender de él que sonreír también vale entre tanta desgracia, sino nos volveríamos locos.

A mis compañeros de guardia, Carlos Rabascal, Belén Loor, Christian Pazmiño y Wilson López, por su destacada labor y entrega con nuestros pacientes.

A David Oñate por brindarme su amistad.

Al Dr. Bolívar Zurita, mi entrañable amigo, por su ayuda incondicional, en todo aspecto; y permitirme ver, oír y callar, cada uno de sus consejos, jamás olvidare el mejor “aprende de cada uno de nosotros, lo bueno, no lo malo”

Todo por la Medicina Crítica!



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE POSTGRADO
COMISION DE TITULACION**

CERTIFICACION DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del trabajo de investigación de tesis para optar por el título de Especialista en Medicina Critica de la facultad de postgrado de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Certifico que:

He dirigido el trabajo de titulación presentado por el Doctor Julio Cesar Salas Banchón con C.I. No.: 0920604113, cuyo tema es:

**“SEPTI FAST COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO
MICROBIOLOGICO TEMPRANO PARA SHOCK SÉPTICO”**

Revisado y corregido se aprobó en su totalidad, lo certifico:

**DR. BOLIVAR ZURITA ROSERO
TUTOR**

RESUMEN

El SeptiFast es una prueba de reacción en cadena de la polimerasa, conocido por sus siglas en el idioma inglés PCR (polymerasechainreaction); esta es una técnica de biología molecular que fue desarrollada por Laboratorios Roche, con el afán de detectar en tiempo real, de manera rápida los microorganismos que frecuentemente causan cuadros de septicemia.

Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, por sus características de encontrarse lábiles hemodinámicamente, con soportes para algún o algunos fallos de órganos, prima en ellos la rápida estabilización y el diagnóstico de su condición crítica.

Nuevas pruebas en los laboratorios de biología molecular están ayudando a disminuir los tiempos en cuanto a diagnósticos y por ende a mejorar los tratamientos de estos pacientes. Es por ello que la rapidez de una prueba diagnóstica es una gran ventaja y es determinante en el momento de inclinarse por una decisión antimicrobiana.

Es de amplio conocimiento, que en cuanto a cuadros sépticos, errar con el tratamiento antimicrobiano, es deletéreo.

Últimamente en áreas donde se manejan pacientes críticamente enfermos impera la necesidad de optimizar el tratamiento, en cuanto a fallo de órgano, más aun refiriéndonos a un paciente en condiciones graves, por otro lado es irreparable el desacierto con respecto al uso indiscriminado de antibióticos, ya que son estos errores uno de los pilares para la diseminación de bacterias multirresistentes.

Se necesita de herramientas científicas, con información robusta, que sean rápidas, precisas, infalibles, las cuales no existen. Sin embargo se busca alta sensibilidad y especificidad.

Los hemocultivos, considerados el estándar para el diagnóstico del shock séptico, presentan una baja sensibilidad. Esta ventaja brinda SeptiFast, al ser una muestra estéril, molecular en tiempo real y de diagnóstico rápido.

Se realizó este estudio, tomando 62 muestras de sangre, de 62 pacientes, todas tomadas de manera estéril, como se realiza en los hemocultivos, todos con diagnóstico de shock séptico, según la definición de SOFA Score, y fueron llevadas al Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Luis Vernaza.

Dentro de esta población, de 52 años de promedio, fue más frecuente el shock séptico en mujeres, el sitio de infección más frecuente del tórax, o sea la neumonía.

El 63% de las muestras analizadas por SeptiFast fueron negativas, y el 15% se reportó *Klebsiella* como germen, esto con una mortalidad global del 47%.

Existió la dificultad técnica en cuanto a la demora del informe, por lo que inicialmente se necesitaban 4 muestras para poder ser procesadas, lo cual declina la gran ventaja que supone el método, ya que el reporte se hacía casi a los 4 días.

Palabras clave: SeptiFast, Sepsis, Diagnóstico temprano.

ABSTRACT

Septi Fast is a polymerase chain reaction test, known by its acronym in English PCR (polymerase chain reaction). It is a molecular biology technique developed by Roche laboratories, with the aim of detecting in real time and quickly the microorganism that frequently cause sepsis.

Patients admitted to the Intensive Care Units, due to their characteristics of being found with hemodynamically unstable, with supports for some or some organ failures prevail in them the rapid stabilization and the diagnosis of their critical condition.

New tests in molecular biology laboratories are helping to decrease the time in diagnoses and to try to improve the treatments of these patients. That is why the speed of a diagnostic test is a great advantage and is decisive in the moment of leaning for an antimicrobial decision.

It is widely known, that as for septic patients, to err with the antimicrobial treatment, it is deleterious.

Recently, in areas where critically ill patients are managed, there is a need to optimize treatment, in terms of organ failure, even more so when referring to a patient in severe conditions. On the other hand, it is irreparable the mistake with regard to the indiscriminate use of antibiotics, since these errors are one of the pillars for the dissemination of multiresistant bacteria.

Like trying to hit an arrow in the center, in the target game, you need scientific tools, with robust information, that are fast, accurate, infallible, which do not exist. However, high sensitivity and specificity are sought.

Hemocultures, the standards for the diagnosis of septic shock, have a loss sensitivity. This advantage provides SeptiFast, an example of sterile, molecular in real time and fast.

This study was carried out by taking 126 blood samples from 62 patients, all of them taken in a sterile manner, as is done in the blood culture, all with a diagnosis of septic shock.

Within this population, on average 52 years old, septic shock was more frequent in women, the site of most frequent infection of the thorax, or the sea of pneumonia.

63% of the samples analyzed by SeptiFast were negative, and 15% was reported as a germ, with an overall mortality of 47%.

Key words: Septi fast, Sepsis, Early diagnosis

Key words: Septi Fast, Sepsis

CAPITULO I

INTRODUCCION

La sepsis es un problema milenario, de diagnóstico clínico evolucionado en las últimas centurias, y de reciente afinamiento en su definición.

La importancia de su mortalidad, últimamente ha sido posicionada como uno de las primeras causas a nivel mundial. En Estados Unidos se reporta alrededor de 1`660.000 casos al año.

La comprensión, del concepto extrapolado de otras patologías, como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular, tal como la sobrevivencia a la sepsis es dependiente del tiempo, es recientemente relevado en las salas de emergencia.

Es por ello que el diagnostico microbiológico es de capital importancia en esta patología, ya que está demostrado que tanto la demora como el errar en el tratamiento empírico, tiene un desenlace letal para el paciente.

Los hemocultivos, son el estándar de oro, con respecto al diagnóstico microbiológico de la sepsis. Penosamente poseen limitaciones, como el hecho de que su reporte demora aproximadamente 48horas, la posibilidad de contaminación, el simple hecho de que solo sean diagnostico el 20% de las muestras.

La necesidad de una herramienta de rápido diagnostico microbiológico, se hace imperativa.

Las cualidades de dicha herramienta deben ser de rápida respuesta, reproducible en cualquier campo, que tenga alta sensibilidad y especificidad, cualidades en ocasiones difíciles en cuanto al campo de la medicina.

La medicina molecular, es una rama de la medicina que en este campo que nos atañe, se encarga del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades causadas por microorganismos, haciendo el detalle de la parte genética de los mismos.

Existen varias pruebas en el campo de la medicina molecular, que sigue en constante evolución durante los últimos 20 años.

Amodo clasificatorio, existen 2 grandes agrupaciones:

1) En la cual se toma muestra de un hemocultivo positivo, como por ejemplo FISH del inglés fluorescence in situ hybridization, que como se entiende requieren que se inocule la muestra en un botella de hemocultivo.

2) Es la que se toma muestra de sangre directamente del individuo, siendo la misma técnica de los hemocultivos. Son los métodos amplificados, donde a diferencia de los anteriores, no se necesita inocular la muestra en la botella de hemocultivo,

El LightCycler SeptiFast se instituye como una de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, PCR, del inglés polymerase reaction chain, para la rápida identificación microbiológica de los patógenos más frecuentes relacionados a sepsis del torrente sanguíneo.

Suele reportarse dentro de 6 a 8 horas, de base amplia de hasta 25 microorganismos sean bacteria gram positivas, gram negativas u hongos.

Eso muestra gran ventaja frente a las 48 horas promedio con respecto a los hemocultivos, además de su mayor sensibilidad.

Como toda prueba tiene algunos inconvenientes, como la posibilidad de contaminación, pero que se reduce con la manipulación de expertos,

Un campo aún en estudio es el estudio de muestras de líquidos biológicos de lugares estériles, como líquido cefalorraquídeo, lavado bronco-alveolar y de válvulas cardíacas, en el caso de endocarditis.

CAPITULO II

OBJETIVOS

Determinar la utilidad del SeptiFast como herramienta diagnóstica temprana para el shock séptico.

1. Medir en días el tiempo de aislamiento bacteriano mediante SeptiFast.
2. Conocer cuál es el microorganismo más frecuentemente aislado en SeptiFAST de pacientes con Shock séptico.
3. Establecer si la determinación temprana del diagnóstico microbiológico impacta en la mortalidad.

CAPITULO III

MARCO TEÓRICO

3.1 ETIMOLOGIA

La palabra sepsis viene del vocablo griego sêpsis, que literalmente significa putrefacción, o descomposición de materia orgánica, siendo nombrada en La Ilíada de Homero, y utilizada en el siglo IV antes de Cristo, en el Corpus Hipocrático ¹.

3.2 HISTORIA

Edwin Smith en 1862 en Luxor, Egipto halló la primera descripción de Sepsis².

En Egipto se narra claramente no solo en el papiro hallado por Smith, sino también en el papiro de Ebers procedente de 1400 A.C. como curar las heridas con sustancias naturales que se han validado el día de hoy, como lo son la miel y grasa³.

En Grecia, el Cuerpo Hipocrático basan la patogenia en el humoralismo clásico. Se describió además el pus buena (pepsis) y el pus mala (sepsis), ⁴y la ausencia de pus se interpretaba como signo de mal pronóstico⁵.

Galeno, no aportó nada con respecto a la terapéutica, es más riguroso la máxima "pus bonum et laudabile", haciendo referencia que la presencia de pus, no debía ser removida ya que era parte de la evolución de la enfermedad.⁶

Luego de ello, en el siglo XIX, el médico húngaro, Ignaz Philipp Semmelweis, evidenció que la buena práctica de un lavado de manos, disminuyó el número de casos de sepsis puerperal⁷.

Como suele ocurrir casi siempre, el caso de Semmelweis no fue la excepción, fue rechazado, hasta más allá de su muerte por dicha observación. Luego con esta simple observación, Pasteur y Koch erigieron los conceptos de microorganismos como causa de enfermedad⁸.

Luego de ello vino un vasto periodo de receso para la sepsis.

3.3. DEFINICION

En el inicio de los años 80 hasta 2000, existieron 2 definiciones de dos médicos, Angus y Martin que se incluyeron en la ya conocida ICM-9. La mayoría de la información parte de grandes estudios de series de casos o bases informáticas hospitalarias en Estados Unidos⁹⁻¹⁰.

La definición de Martin posee una sensibilidad de 17% al 81% y una especificidad de 88% a 100% a diferencia de la de Angus que se encuentra con una sensibilidad del 47 al 50% y de especificidad del 92%¹⁰.

La sociedad de medicina crítica, de las siglas SCCM del inglés Society of Critical Care Medicine y el colegio de Médicos Americanos del tórax, de las siglas ACCP del inglés American College of Chest Physicians en el año 1992, realizó la definición clásica SIRS, sepsis y sepsis severa y shock séptico¹¹.

El mayor inconveniente radica que el término SIRS, es su baja especificidad, y su sensibilidad puede llegar tan sensible que abarca muchas patologías.

En 2004, se conforman las primeras guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis, definición síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SIRS, de las siglas en inglés syndrome inflammatory respuests systemic), sepsis, sepsis severa y shock séptico¹².

Luego de ello en 2006¹³, se evidenció que en Europa la especificidad de los criterios para infecciones graves era del 18%.

Últimamente en 2012, un estudio observacional realizado en Países Bajos, se encontró que hubo diferencia entre si los datos eran ingresados de modo manual versus automatizados dentro de este estudio se hayo que un porcentaje alrededor del 15% se encontraban infectados pero no cumplían con criterios de SIRS.

Existen documentos de estudios publicados que demuestran que el desenlace para pacientes que no cumplían criterios de SIRS presentaban alrededor del 50%, mayor número de fallo de órganos como inestabilidad hemodinámica, necesidad de ventilación mecánica se hallaban con diagnóstico de insuficiencia renal agudas y por ende su mortalidad fue mayor, que el grupo de pacientes que si cumplieron con criterios de SIRS, siendo una diferencia de 7%.

La Clasificación Internacional de Enfermedades, solo demuestra el vacío o la gran diferencia existente entre las definiciones clínicas y administrativas. A pesar de todas estas limitantes, se estima un crecimiento anual en sepsis del 13%, con una letalidad estimada en descenso anual del 4%, eso en Norteamérica, debido a que la población continúa envejeciendo, son pacientes con polifarmacia, muchas comorbilidades, pacientes en trasplantes, inmunosupresión, terapias biológicas, y altas médicas hospitalarias con mejores diagnósticos de salida, con respecto a sepsis.

Con respecto a los diagnósticos de sepsis, en Europa, usualmente se utiliza bases de datos de los sitios de internación hospitalarios y no se rigen tanto por la clasificaciones CIE-10, sino más bien por base de datos de las unidades de cuidados intensivos, elaboradas en estudios observacionales.

Otra realidad diferente sucede en Latinoamérica, no solo por nuestras diferencias antropométricas, sino hasta genéticas, penosamente los datos estadísticos, al igual que en otras temáticas son pobre.

Según las definiciones 1 de cada 3 pacientes que ingresa a UCI, lo hace con diagnóstico de sepsis severa, mientras que otras series reportan 110 casos por 10.000 personas.

Finalmente en el año 2016¹⁴, se realizó el Tercer Consenso en cuanto a Definición de Sepsis, el cual se detalla de la siguiente manera:

SIRS, solo queda como una herramienta para pesquisar cuadros infecciosos, mas no como grupo de características clínicas que enmarcan el criterio de sepsis

Se utiliza el score SOFA, del inglés Secuential Organ Failure assessment y el qSOFA de las siglas en ingles quick SOFA, ahora si como herramienta de diagnóstico de sepsis.

Se elimina el término sepsis grave.

Shock séptico, se continua utilizando, siendo definido como persistencia de hipotensión arterial, ya que requiere drogas vasopresoras y/o el paciente tenga un nivel de lactato sérico elevado, todo ello luego de una adecuada reposición de volumen.

3.4 EPIDEMIOLOGIA

Según reportes de entidades como la OMS, las infecciones mismas de los pulmones siguen siendo las principales causas de sepsis, y la mortalidad se triplica en esta área de los países en vías de desarrollo, donde incluimos a nuestro país.

La causa microbiológica ha tomado un giro importante al pasar el tiempo, inicialmente las bacterias gram-negativas encabezan la lista, en los últimos 15 años, las bacterias gram positivas se han tornado la primera causa de sepsis. Finalmente las infecciones fúngicas han tomado capital importancia como causante de sepsis. La fuente de sepsis más frecuentemente reportada ha sido la de origen pulmonar. El shock séptico y la sepsis severa se acercan a una mortalidad del 50%¹⁶. Seguramente la disminución de la letalidad sea debida a los protocolos y difusión de guías para el manejo de estos pacientes.

Queda a casi modo de consenso que la sepsis severa y shock séptico tiene como fuente infecciosa el pulmón. Pero esto difiere de las poblaciones estudiadas.

En Ecuador, así mismo tenemos datos aislados, dado por UCIS de mayor trascendencia, como Quito o Guayaquil.

Con respecto a nuestra Institución, el Hospital Luis Vernaza, consta de camas para atender pacientes críticos, siendo estas 60 camas de atención polivalente, para pacientes quemados, aparte de camas de postoperatorio y 8 camas del área de reanimación.

La población es variada, atendiendo pacientes neurocríticos, traumatizados, quemados, trasplantados, de cirugía cardiovascular, postoperatorio de cirugías mayores o complejas de cerebro, tórax y abdomen, que se ven expuestos a complicaciones infecciosas;

además de quienes ya ingresan por problemas infecciosos, de diferente índole, como neuroinfecciones, cardiovasculares, de partes blandas, muy frecuentemente catástrofes abdominales, urinarias, de importante realce, las infecciones nosocomiales, como lo son asociadas a dispositivos intravasculares, asociadas a sondas urinarias, del sitio quirúrgico, y de gran importancia la neumonía asociada a los cuidados de la salud, previamente denominada asociada a la ventilación mecánica.

El auge de microorganismos multirresistentes, crea un ámbito casi novedoso a esta patología, al tomarle el pulso a un grave problema, del uso indiscriminado de antibióticos.

La sepsis severa y shock séptico se situó alrededor del 20% de nuestros ingresos anuales, que rodean a los 1000 pacientes¹⁸.

3.5 FISIOPATOLOGIA

Normalmente el proceso infeccioso se localiza y se mantiene mientras se repara el tejido que ha sido invadido por los microorganismos.

Cuando se desencadena una respuesta inflamatoria descontrolada de elementos anti-inflamatorios y pro-inflamatorios, se desencadena la sepsis¹⁹.

Los leucocitos, que dentro de su actividad quimiotáctica, son los que producen los signos clásicos de flogosis: calor, rubor, edema.

A nivel intracelular, hay diferentes vías para desencadenar esta respuesta, básicamente se da por el reconocimiento y unión de macrófagos con receptores, algunos de ellos llamados del inglés, pattern recognition receptores (PRRs), esto expresa citoquinas, quimiocinas, todo esto a nivel molecular²⁰.

Este desbalance de la respuesta descontrolada del huésped al germen es lo que desarrolla la sepsis y que puede avanzar a shock séptico y de la mano a los múltiples fallos de órganos que acabarían con el individuo, dependiendo del microorganismo, sus productos tóxicos, y de una predisposición genética del individuo²¹.

3.6 DIAGNOSTICO CLINICO y de LABORATORIO

En cuanto al cortejo sintomático, es muy variado, de ahí que el diagnostico debe de contar con un alto índice de sospecha.

Los signos clínicos que componen al SIRS, del inglés syndrome inflammatory respuests systemic, y la florida sinología o sintomatología de la sepsis son: taquicardia, más de 90 latidos por minuto, taquipnea, más de 20 respiraciones por minuto, fiebre, mas d 38,3C o hipotermia, menos de 36C, íleo, hipotensión arterial, menos de 90mmHg o una presión arterial media menor de 70mmHg, , y los que se describen para el lugar infectado por el microorganismo y además los de los diferentes órganos afectos, signos de mala perfusión, alteración del estado mental, piel fría y sudorosa, aumento del tiempo del llenado capilar, cianosis sobre todo de rodillas, un signo ominoso²²⁻²³. Lo que se resume en el SOFA score ¹⁶.

Dentro del laboratorio se encuentra: leucocitosis mayor a 12.000, o leucopenia menor de 4000, o un recuento normal que presente el 10% de formas inmaduras. Reactantes de fase aguda,

como la proteína C reactiva con más de dos desviaciones estándar por encima de los valores referenciales, aunque hoy un poco se encuentra en discusión, y ante esto ha surgido la procalcitonina, como su reemplazo y que encontrándose por encima de dos desviaciones estándares apoyaría al diagnóstico de sepsis. Aparte que se evidencie una PaO₂ /FiO₂ menor a 300, oliguria, definida como una diuresis menor a 0,5ml/kg/hora que se presente durante dos horas, luego de una adecuada reposición de líquido durante la reanimación, a más del aumento de creatinina por encima de 0,5mg/dl. Sumado a esto hiperglicemia más de 140mg/dl, sin tener antecedentes de diabetes. Aparte otro sistema afectado es la coagulación, al presentar TPT mayor de 60segundos, plaquetopenia por debajo de 100.000, INR, del inglés razón normalizada internacional por encima de 1.5. ictericia, diagnosticada con valores mayores a 4mg/d^{24l}.

El aumento de lactato por encima de sus valores normales, 2.2 han sido relacionados con su diagnóstico y pronóstico.

Esto acompañado de un diagnóstico evidente del foco séptico por gabinete de imágenes, es capital, para poder determinar la remoción o drenaje del foco, en caso necesario; donde el ecusonógrafo ha tomado en los últimos tiempos un rol principal.

3.7 DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Las muestras para diagnóstico microbiológico pueden proceder de líquido cefalorraquídeo, cavidad pleural, cavidad abdominal, secreción endotraqueal o lavado, cepillado bronco-alveolar, demás cavidades, y de sitio quirúrgico.

Las indicaciones para tomar hemocultivos²⁵ es que el paciente se sospeche un proceso séptico, a excepción de los inmunodeprimidos en quienes la probabilidad de estar infectados prima en su condición final; estas muestras deben ser tomadas preferiblemente antes de administrar los antibióticos.

La muestra representativa para diagnosticar bacteremia o fungemia es la sangre, pero pese a que el paciente presente sepsis es muy poco frecuente que se encuentre microorganismos en dicha muestra, ya que la bacteremia es intermitente.

La toma de muestra, el volumen tomado, y el número de cultivos, además del uso previo de antibióticos, son las principales determinantes para diagnóstico bacteremia.

En cuanto a la técnica²⁶, se debe realizar bajo técnica aséptica, desinfectando con alcohol al 70% y luego con tintura de yodo o clorhexidina. Se podrá puncionar vena o arteria, no de un acceso venoso recién colocado.

En lo referente al volumen tomado, es igual tomar 1 conjunto de hemocultivos, es decir 1 botella para aeróbico y 1 botella para anaerobio, cada una llena de 10 mililitros, o tomar 3 botellas de hemocultivos, cada una con 10 mililitros.

Finalmente mientras más botellas de hemocultivos se tomen, se tendrá mayor rédito en el diagnóstico, sabiendo que si se toman 4 botellas de hemocultivos se acercara el 100% de diagnóstico microbiológico²⁷.

3.8. OTROS TIPOS DE DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Otros métodos de diagnóstico etiológico incluyen²⁸, MALDI-TOF-MS, del inglés matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, y pruebas moleculares multiplex

3.8.1. Dependientes de cultivo positivo

Como su nombre lo indica, este grupo de pruebas, requieren previamente la inoculación de muestra en botellas para hemocultivos, que cuando se positivizan, se toma muestra de estas para identificar al microorganismo.

PNA FISH

Verigene

3.8.2. Métodos amplificados

Reacción en cadena de la polimerasa, de microorganismo específico

Staph SR

Xpert MRSA/SA

Tecnología de amplia base

Prove-It Sepsis

Film Array BC-ID

3.8.3. DIRECTO DE SANGRE

SeptiTest

VyooAssay

MagicPlex Sepsis Test

T2 Candida magnetic resonance assay

IRIDICA BACBSI

3.8.3.1 SeptiFast²⁹

LightCycler SeptiFast es una prueba desarrollada en Alemania por la compañía Roche, cuyas características se basan en:

PCR en tiempo real

Uso de sondas de transferencia de doble fluorescencia, FRET, del inglés dual-fluorescence energy transfer probes

Software con análisis de la curva de diferenciación de patógenos

Detecta 25 patógenos, que son los que más frecuentemente se asocian a sepsis, dentro de ellos están:

BACTERIAS GRAM (+)

Staphylococcus aureus

Staphylococcus coagulasa negativo

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus spp.

Enterococcus faecium

Enterococcus faecalis

BACTERIAS GRAM (-)

Escherichia coli

Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)

Serratia marcescens

Enterobacter (cloacae/aerogenes)

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter baumannii

Stenotrophomonas maltophilia

HONGOS

Candida albicans

Candida tropicalis

Candida parapsilosis

Candida glabrata

Candida krusei

Aspergillus fumigatus

Chang et al, en un meta análisis de 34 estudios, recolectó 6012pacientes con 22% episodios de infecciones confirmadas por bacterias u hongos³⁰.

Algunos estudios si se realizaron de manera ciega, y amplio rango de referencia tanto clínicos como paraclínicos. Este sesgo, determino que la sensibilidad fuese del 75%, y la especificidad fue del 92%.

Se determinó que los pacientes con alta probabilidad de sepsis, se benefician de esta prueba³¹.

3.8.3.1.1. TECNICA

Previa homogenización de la muestra durante 30 minutos, se procede a realizar lisis con las perlas del SeptiFast Lys³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵, proceso que se realiza en la cabina, previamente aséptica, logrando que se rompa la matriz, de una muestra de 1,5ml sea ésta, sangre, líquido cefalorraquídeo, lavado bronco-alveolar.

Luego esta muestra se lleva al MAGNA Pure, en donde se coloca para realizar una lisis mecánica, siendo esta fase la extracción del ADN, en 28 minutos, que será amplificado por el MASTERMIX, cada uno, respectivamente para bacterias Gram (+), Gram (-) y hongos, que se desarrolla en 30 minutos.

Prontamente se realiza en la cabina, la mezcla de 50uL de MASTERMIX con 50uL de ADN, se coloca en capilares y va al equipo de amplificación, en donde se procesa durante 2 horas 15 minutos.

3.9. LA PROBLEMÁTICA

La mitad de los casos de shock séptico, no se logra identificar el microorganismo¹⁹.

Se sabe que la positividad de los hemocultivos es baja, y su tiempo de reporte alrededor de 48 horas, lo que hace que el tratamiento sea empírico, en un paciente en el cual tiene alto riesgo de fallecer. Además de que dependerá de como se tome la muestra y de como se llegue a su procesamiento.

Es así que se plantea que el diagnóstico molecular sea la herramienta de tan pronto diagnóstico etiológico del shock séptico, y permitir así optimizar la terapéutica antimicrobiana.

CAPITULO IV

DISEÑO METODOLÓGICO (O MATERIALES Y MÉTODOS).

4.1 diseño de la investigación

Este estudio es de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal, fue desarrollado en el Servicio de Medicina Critica, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Luis Vernaza, de donde se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia.

4.2 población y muestra

La población de este estudio estuvo conformada por los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Luis Vernaza con diagnóstico de shock séptico, obteniendo una muestra no probabilística de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión

4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Luis Vernaza con cuadro clínico de shock séptico.
- Pacientes con edad superior a 16 años
- Pacientes en quienes se tomó muestra de sangre para SeptiFast sin estar expuestos a terapia antimicrobiana previa
- Pacientes cuyas muestras fueron analizadas en el laboratorio de Medicina Molecular y que fueran reportadas en la historia clínica electrónica respectiva.

4.2.2. Criterios de exclusión

- pacientes que fallecieron en las primeras 24horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes en quienes solo se tomó muestra para análisis microbiológico mediante hemocultivos.

4.3 operacionalización de las variables

VARIABLE de CATEGORIZACION	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA de MEDICION
Genero	Características antropométricas dadas por los cromosomas sexuales	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	Nominal
Edad	Tiempo que transcurre entre el nacimiento y la muerte de un individuo	Cuantitativa discreta	18 – 35 36 – 65 65 y mas	Escala
Origen de la infección	Lugar anatómico que constituye la fuente originaria de infección	Cualitativo policotómico	Encéfalo Tórax Corazón Abdomen Vías biliares Urinario Partes blandas	Nominal

Germen aislado	Agente causal de la infección	Cualitativo policotómico	Enterococo Estafilococo Klebsiella Acinetobacter Pseudomona Proteus Escherichia	Nominal
Tiempo de aislamiento de SeptiFAST	Periodo transcurrido entre la toma de muestra sanguínea hasta el momento de aislamiento del germen	Cualitativa dicotómica	1 día 2 días 3 días y más	Nominal
Condición del egreso	Estado fisiológico del paciente al egreso de terapia intensiva	Cualitativo dicotómico	Vivo Muerto	Nominal

4.4 instrumentos

Historia clínica electrónica de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos con cuadros sépticos. Reportes de los estudios de laboratorio molecular en muestras sanguíneas de pacientes seleccionados. Hoja de recolección de datos, en donde constan las variables a estudiar de género, edad, origen de infección, germen aislado, tiempo de aislamiento microbiológico del SeptiFast y condición del egreso.

4.5 ejecución de la investigación

Se procedió a estudiar a los pacientes seleccionados que ingresaron con cuadros sépticos de diferente origen y que fueron tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Para cumplir con el objetivo 1, se cuantifico en días, las fechas que se tomó la muestra sanguínea de cada uno de los pacientes hasta el momento de aislamiento molecular ya sea bacteriano o micótico mediante SeptiFast.

En afán de cumplir el objetivo 2, se analizó la moda entre los gérmenes causales de los cuadros sépticos de cada uno de los pacientes, obteniendo como resultado cual es el más frecuente aislado.

Para cumplir el objetivo 3, se procedió a analizar la mortalidad de los pacientes incluidos en la muestra y se estableció si existe relación entre el tiempo que tomo en ser reportado el germen aislado y el estado de egreso del paciente.

Los datos tomados para el desarrollo de esta investigación fueron tabulados en el programa estadístico SPSS versión 22, se analizaron y procesaron en el mismo y se realizó tablas analíticas, cuadro y gráficos para la interpretación de los resultados, del presente estudio.

CAPITULO V

RESULTADOS

5.1. ANALISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

El estudio incluyo un total de 63 pacientes con diagnóstico de shock séptico, en quienes se tomó muestra de sangre en dos tubos EDTA, cada uno con 4mililitros de volumen, bajo las mismas mediadas asépticas en que se tomaron los hemocultivos y fue transportada a Laboratorio Molecular para su procesamiento.

El rango de edad de los pacientes varió desde los 16 años hasta los 87 años, teniendo como promedio 52años.

N	Válido	63
	Perdido	0
s		
Media		52,32
Mediana		54,00
Mínimo		16
Máximo		87
Suma		3296

TABLA 1. Distribución de muestra según edad.

Fuente: elaboración propia.

El género con mayor incidencia de sepsis fue de 35 mujeres, representando el 55.6%.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Femenino	35	55,6	55,6	55,6
Masculino	28	44,4	44,4	100,0
Total	63	100,0	100,0	

TABLA 2. Distribución de muestra según género.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a su condición de egreso se evidenció que la mortalidad fue de 47,6%

Condición al egreso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Muerto	30	47,6	47,6	47,6
Vivo	33	52,4	52,4	100,0
Total	63	100,0	100,0	

TABLA 3. Condición al egreso.

Fuente: elaboración propia.

En lo referente a la fuente de la infección, se encontró que sin foco determinado hubieron 3 pacientes, correspondientes al 4,8%; en infecciones de origen neurológico, específicamente del encéfalo se presentaron 6 casos, que representa el 9,5%; en cuanto al tórax, como foco pulmonar se encontraron 23 casos, que se relaciona con el 36,5%, siendo el de mayor porcentaje; con respecto a la cavidad abdominal se halló 18 casos, lo que se compagina con el 28,6%; siendo el de segundo mayor porcentaje; en lo que respecta al origen urinario se encontró 6 pacientes, lo que evidencia el 9,5%; en partes blandas se halló 3 casos, lo que representa el 4,8%; en el orden de la sepsis en sangre, es decir bacteremia o fungemia, se recopiló 4 casos, lo que es el 6,3%.

Origen de la Infección

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Foco no determinado	3	4,8	4,8	4,8
Encéfalo	6	9,5	9,5	14,3
Tórax	23	36,5	36,5	50,8
Abdomen	18	28,6	28,6	79,4
Urinario	6	9,5	9,5	88,9
Partes Blandas	3	4,8	4,8	93,7
Hematológico	4	6,3	6,3	100,0
Total	63	100,0	100,0	

TABLA 4. Fuente de la sepsis

Fuente: elaboración propia.

En el estudio del germen aislado a través del SeptiFAST, 1 caso de enterococo, lo que equivale al 1,6%; en cuanto al estafilococo aureus, estreptococo y pseudomona se evidencio 2 casos para cada germen, lo que corresponde a 3,2%; de Escherichia coli se encontró 6 casos, lo que se correlaciono con el 9,5%; de Klebsiella hubieron 10 casos lo que se relaciona al 15,9%; y encontramos finalmente 40 casos de reporte negativo, que corresponden al 63,5%.

Germen aislado por Septifast

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Negativo	40	63,5	63,5	63,5
Enterococo	1	1,6	1,6	65,1
Staphylococcus Aureus	2	3,2	3,2	68,3
Streptococo Spp	2	3,2	3,2	71,4
Klebsiella	10	15,9	15,9	87,3
Pseudomona	2	3,2	3,2	90,5
E. Coli	6	9,5	9,5	100,0
Total	63	100,0	100,0	

TABLA 5. Germen aislado por SeptiFAST

Fuente: elaboración propia.

Al estudiar los días de reporte del SeptiFAST, encontramos como mínimo 1 día, y como máximo 22 días, obteniendo como promedio 4,5; y un valor de moda de 2.

Tiempo en días de reporte de Septifast

N	Válido	63
	Perdidos	0
Media		4,57
Mediana		3,00
Moda		2
Desviación estándar		5,101
Mínimo		1
Máximo		22
Suma		288

TABLA 6. Reporte en días de SeptiFAST

Fuente: elaboración propia.

Con respecto del germen aislado a través de SeptiFAST y la fuente de infección, se encontró que en la sepsis en sangre, en si bacteremia, hubo 1 Escherichia coli, 2 Klebsiella y 1 reporte negativo.

En lo que respecta a la sepsis de partes blandas hubo 1 caso reportado como Klebsiella y 2 casos reportados como negativos.

Ahora en encéfalo, urinario y foco no determinado, se encontró 3 casos en cada uno, desglosándose de la siguiente manera: en encéfalo 1 enterococo, 1 Klebsiella y 1 Escherichia coli; en foco urinario se encontró 1 estafilococo aureus, y 2 Escherichia coli.

A nivel de cavidad abdominal, se hallaron 8 casos, de los cuales 5 correspondieron a Klebsiella, 2 a escherichia coli y 2 más a estreptococo, aparte 1 caso debido a Pseudomona.

Finalmente, la fuente de origen pulmonar, como se había mencionado anteriormente, se hallaron 20 casos negativos, y además 1 caso para estafilococo aureus, 1 caso Klebsiella y 1 para Pseudomona.

Origen de la Infección*Germen aislado por Septifast tabulación cruzada									
Recuento		Germen aislado por Septifast							Total
		Negativo	Enterococo	Staphylococcus	Streptococo	Klebsiella	Pseudomona	E. Coli	
				Aureus	Spp				
Foco no determinado		3	0	0	0	0	0	0	3
Encefalo		3	1	0	0	1	0	1	6
Torax		20	0	1	0	1	1	0	23
Abdomen		8	0	0	2	5	1	2	18
Urinario		3	0	1	0	0	0	2	6
Partes Blandas		2	0	0	0	1	0	0	3
Hematologico		1	0	0	0	2	0	1	4
Total		40	1	2	2	10	2	6	63

TABLA 7. origen de la sepsis, con detalle del microorganismo específico.

Fuente: elaboración propia.

Al analizar la relación entre las variables como origen de la infección y condición del egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, en lo que es acorde al encéfalo y urinario, encontramos que fallecen 11 casos en lo que respecta a tórax y 11 casos además en abdomen, y luego de ello 1 caso en el grupo de foco no determinado, y así mismo 1 caso de blandas; por último se evidenció, que tórax y abdomen relevaron 11 casos cada uno, en sepsis severa o choque séptico que fallecieron.

La sepsis de origen hematológico no reporto mortalidad (0%), seguida de la sepsis de partes blandas y de foco indeterminado con 1 caso cada una de ellas. Urinario y a nivel de encéfalo se comprobó 3 casos de fallecimiento,

**Origen de la Infección*Condición al egreso tabulación
cruzada**

Recuento

		Condición al egreso		Total
		Muerto	Vivo	
Origen de la Infección	Foco no determinado	1	2	3
	Encéfalo	3	3	6
	Tórax	11	1 2	23
	Abdomen	11	7	18
	Urinario	3	3	6
	Partes Blandas	1	2	3
	Hematológico	0	4	4
Total	30	3 3	63	

CAPITULO VI

DISCUSION

La sepsis, es un complejo de síndromes que intentan englobar la tan variada sintomatología y sinología de esta entidad. Dentro de la literatura se encuentran definiciones como lo son la sepsis severa y su progresión al shock séptico, que son las entidades más estudiadas y de mayor causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivo, la última definición en 2016, intenta homogeneizar conceptos y producto de esto, es que se encauza este estudio en estas dos espectros del tema.

La prioridad del diagnóstico inicialmente sindrómico y posteriormente microbiológico de esta patología es capital, en el desenlace de miles de pacientes a nivel mundial.

El patrón de referencia, para el diagnóstico microbiológico, son los hemocultivos, que con sus limitaciones son de gran peso para determinar no solo de manera epidemiológica la causa microbiológica de la sepsis, sino para optimizar la terapéutica.

El tiempo corre y cada minuto que se atrasa en ser atendida y adecuadamente tratada un evento de sepsis, impacta en el pronóstico de esa vida en peligro.

Dentro del tratamiento, es decisivo que el clínico tome en iniciar o posteriormente mejorar el tratamiento antimicrobiano.

Con estas premisas en donde se erige, el diagnóstico a través de laboratorio molecular, una tecnología aun en desarrollo, que ha dado luces y respuestas en otros ámbitos. Además de la identificación microbiológica, también aporta información en razón de la resistencia bacteriana de determinado germen, lo cual es hoy un problema de gran interés.

Ciertamente, el determinar fehacientemente la presencia de ADN bacteriano o micótico en toma de sangre de manera aséptica, cumpliendo las indicaciones clásicas para la toma de los hemocultivos, le da credibilidad a este tipo de diagnóstico, existen otras técnicas que parten de la positividad de los hemocultivos para iniciar el procedimiento de detección molecular, pero que no ahorrarían el tiempo que si se logra determinar la presencia del germen, como lo hace SeptiFast.

SeptiFAST, cumple estas ventajas, al ser una prueba de respuesta rápida, directamente tomada de la sangre del paciente, lo cual se estima que su proceso se demore en ser reportado entre 6 a 8 horas. Es por eso que Chang et al, en un meta-análisis concluye que es un ensayo para diagnóstico en pacientes con alta sospecha de sepsis, y lograr así en corto tiempo la identificación del germen y poder reducir el espectro de tratamiento antimicrobiano.

Siendo el 20% de los ingresos hospitalarios a nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, pacientes sépticos, es de notable relevancia, la identificación microbiológica del cuadro séptico, en este grupo de pacientes, para así poder reducir rápidamente el espectro terapéutico, exponer menos a los pacientes a gérmenes potencialmente multirresistentes.

El panel de 25 posibles gérmenes causales de sepsis, y puede determinarlos por presencia de ADN, en tiempo real, y en corto tiempo, es la gran ventaja de esta prueba.

El manejo del shock séptico en nuestra institución no dista del que se lleva a cabo a nivel mundial. El arribo de esta prueba al panel de biología molecular trajo consigo una postura dicotómica en el servicio, y de esta nace el presente estudio.

El tema costo fue uno de los grandes pilares de discusión, ya que la prueba bordea un valor alrededor de \$600, la curva de aprendizaje del servicio de biología molecular, es una prueba que conlleva en series mundiales una sensibilidad del 72% y una especificidad del 92%. Pese a que tiene unos puntos vulnerables dentro de su proceso. Es una prueba de trabajo modestamente exigente, y que al final de unas horas obtiene un resultado, que se lleva control durante todo el proceso; hay pasos que se han automatizado como la lisis mecánica, lo que hace menor chance a contaminación.

Al inicio no fue una ventaja la rapidez del test ya que se necesitaban recopilar 4muestras de diferentes pacientes para realizar un proceso que evalué las 4 muestras, además del control, lo cual se lo hacía con el afán de ahorrar insumos.

A pesar de que es una prueba aun en desarrollo, contar con un ensayo de esta magnitud, merece ser objeto de estudio para lograr experiencia y quizás porque no llegar a incorporarla dentro de un protocolo institucional.

Aparte del Hospital Luis Vernaza, el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, también cuenta con la prueba, pero no se cuenta con dichos datos.

Dentro de este estudio, se consideró una toma usual de hemocultivos y procalcitonina que no será detallado aquí, pero que se lo expondrá en otro artículo.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

La sepsis severa y el shock séptico son las definiciones de mayor estudio en cuanto a sepsis, que bien o mal descritas, son las que se hacen referencia a nivel mundial.

SeptiFast inicialmente no fue una herramienta de diagnóstico microbiológico temprano de sepsis, ya que se esperaba que se reuniera mínimo 4 muestras de diferentes pacientes, para poder ser analizadas y así ahorrar insumos.

Lo cual disto de la realidad mundial de poder colaborar con el diagnóstico microbiológico por detección de ADN bacteriano o micótico, dentro de las 6 a 8 horas, como se caracteriza la prueba.

El germen más frecuentemente aislado fue Klebsiella, con un 15,9%, pero más del 60% de muestras fueron reportadas como negativas.

La inversión seguramente fue elevada, pero en cuanto valoramos la vida de un individuo que está a punto de fallecer, y que se lo resucita, obviamente con el afán de ser salvado, no existe valor a ello.

Pese a ello el 47,6% de los pacientes de este estudio fallecieron. Ciertamente existen otras variables que impacten en esta casuística, ya que son pacientes que ingresan en muy malas condiciones, que pudieron ser estandarizados con algún score.

Otra rama del estudio podría ser, que no será comentada aquí, es si existió o no cambio de tratamiento empírico antimicrobiano luego del resultado de SeptiFAST, lo que podría impactar en la mortalidad de esta población.

CAPITULO VIII

RECOMENDACIONES

Adoptar la definición de sepsis del 2016.

Debe existir un protocolo de diagnóstico, estratificación y tratamiento del shock séptico, Esto lograría una mejor homogenización de grupos de estudio.

Siendo una causa tan frecuente en Unidad de Cuidados Intensivos, la sepsis; elaborar un paquete de medidas (BUNDLE) sobre el rápido diagnóstico y manejo de sepsis dentro de la Unidad, que pueda incluir la determinación de que pacientes se beneficiarían de SeptiFast. Lo cual ya sabemos que mejora el pronóstico.

Formar un grupo interdepartamental, con objetivos de mejorar los canales de información, entre equipo de respuesta rápida, áreas de hospitalización, unidades de cuidados intensivos, infectología, microbiología y laboratorio de biología molecular.

Realizar un estudio con una muestra mayor de pacientes a futuro.

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. HCUP Overview. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). [Internet]. US: Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [actualizado en octubre del 2011; citado el 2 de diciembre del 2016]. Disponible en: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.jsp>
2. Breasted J, et al. The Edwin Smith Surgical Papyrus – Hieroglyphic Transliteration, Translation and commentary. [Internet] 2006. [citado el 17 de diciembre del 2016]; 1, pp: 175-200. Disponible en: <https://kuscholarworks.ku.edu/handle/1808/6339>
3. Hernández J. Recuento histórico y análisis epistemológico de la sepsis secundaria a lesiones y su control quirúrgico. [Internet] 2009, Sep [citado el 15 de diciembre del 2016]; 22(3), pp: 292-300. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v22n3/v22n3a10>
4. Hipocrates. On Regimen on Acute Disease The Genuine Works of Hupocrates. [Internet]. Vol 1. London. Sydemhan Society. 1849 [citado el 12 de diciembre del 2016]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=OqAEAAAQAAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
5. Cardozo B., Esterhai J. The history of the treatment of the musculoskeletal infection. OperTechOrthop [Internet] 2002 [citado el 15 de diciembre del 2016]; 12(4); pp: 226-231. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048666602900303>

6. Forrest R. Development of wound therapy from the Dark Ages to the present. *J R SocMed* [Internet] 1982, Apr [citado el 9 de diciembre del 2016]; 75(4); pp: 268-273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1437659/?page=1>
7. Harbarth S. Handwashing – The Semmelweis Lesson Misunderstood? *ClinicalInfectiousDisease*, [internet] 2000, Junio [citado el 16 diciembre del 2016]; 30 (6), pp 990-991. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/30/6/990.full.pdf+html>
8. Rangel M., Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response síndrome: a prospective study. *JAMA* [Internet] 1995, Jan [citado el 9 de diciembre del 2016]; 273(2), pp: 117-23. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/385772>
9. Martin G., Mannino D., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England Journal of Medicine* [Internet] 2003, Apr [citado el 10 de diciembre del 2016]; 348(16), pp: 1546-1554. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022139#t=article>
10. Iwashyna T., Odden A., Rohde J., Bonham C., Kuhn L., Malani P., et al. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. *MedCare* [Internet] 2014 Jun [citado el 1 de diciembre del 2016]; 52(6), pp: 39-43. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568444/>

11. 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. CritCareMed [Internet] 1992, Jun [citado el 2 de diciembre del 2016]; 20(6), pp: 864-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>
12. Levy M., Fink M., Marshall J., Abraham E., Angus D., Cook D., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference. IntensiveCareMed [Internet] 2003 [citado el 3 de diciembre del 2016]; 29, pp:530-538. Disponible en: <http://www.esicm.org/upload/file4.pdf>
13. Annane D., Bellissant E., Cavillon J. Septic Shock. Lancet [Internet] 2005 [citado el 9 de diciembre del 2016]; 365, pp: 63-78. Disponible en: <http://www.acutemed.co.uk/docs/Septic%20shock,%20Lancet%201-05.pdf>
14. Singer M., Deutschman C., Warren C., Shankar M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [Internet] 2016, Feb [citado el 9 de diciembre del 2016]; 315(8), pp: 801-810. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
15. Marshall JC, Al Naqbi A. Principles of source control in the management of sepsis. Crit Care Nurs Clin North Am. [Internet] 2011 Mar [citado el 2 de diciembre del 2016]; 23(1):99-114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21316570>

16. Vincent J., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendoca A., Bruning 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. *IntensiveCareMed* [Internet] 1996 Jul [citado el 2 de diciembre del 2016]; 22(7), pp: 707-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
17. Rhee C., Murphy L., Li L., Platt R., Klompas M. Comparison of trends in sepsis incidence and coding using administrative claims versus objective clinical data. *Clin Infect Dis* [Internet] 2015, Jan [citado el 4 de diciembre del 2015]; 60(1), pp: 88-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318944/pdf/ciu750.pdf>
18. Gupta S., Sakhuja A., Kumar G., McGrath E., Nanchal R., Kashani K. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *CriticalCare* [Internet] 2016, Dec [citado el 5 de diciembre del 2016]; 15(6), pp: 1251-1259. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216589569>

FISIOPATOLOGIA

19. Cinel I., Dellinger R. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet] 2007, Aug [citado el 12 de diciembre del 2016]; 20(4), pp: 345-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609592>
20. Movar H., Cybulsky M, Colditz I, Chan M., Dinarello C. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* [Internet] 1987, Jan [citado el 3 de diciembre del 2016]; 46(1), pp97-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542580>
21. Pinsky M., Matuschak G. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* [Internet] 1989, Apr [citado

el 2 de diciembre del 2016]; 5(2), pp: 199-220. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2650814>

DIAGNOSTICO

22. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D., Gerlach H., Opal S., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. CritCareMed [Internet] 2013, Feb [citado el 5 de diciembre del 2016]; 41(2), pp: 580-637. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>

23. Kaukonen K, Bailey M, Pilcher D, Cooper J., Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med [Internet] 2015, Apr [citado el 2 de diciembre del 2016]; 372, pp: 1629-1638. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1415236#t=article>

24. Mayo P., Beaulieu Y., Doelken P., Feller D., Harrod C., Kaplan A., et al. American College of Chest Physicians/La Societe de Reanimation de Langue Francaise statement on competence in critical care ultrasonography. Chest [Internet] 2009, Apr [citado el 15 de diciembre del 2016]; 135(4), pp: 1050-1060. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369209602609>

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

25. Coburn B., Morris A., Tomlinson G., Detsky As. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA [Internet] 2012, Aug [citado el 22 de diciembre del 2016]; 308(5), pp: 502-11. Disponible en:
<http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1273022>

26. Little J., Murray P., Traynor P., Spitznagel E. A randomized trial of povidone-iodine compared with iodine tincture for venipuncture site disinfection: effects on rates of blood culture contamination. *Am J Med* [Internet] 1999 Aug [citado el 4 de diciembre del 2016]; 107(2), pp: 119-125. Disponible en: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(99\)00197-7/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(99)00197-7/abstract)

27. Lee A., Mirrett S., Reller L., Weinstein M. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol* [Internet] 2007, Nov [citado el 8 de diciembre del 2016]; 45(11), pp: 3546-3548. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/45/11/3546>

OTROS TIPOS DE DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

28. Banerjee R., Teng C., Cunningham S., Ihde S., Steckelberg J., Moriarty J., et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis* [Internet] 2015 Jul [citado el 20 de diciembre del 2016]; 61. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2015/06/25/cid.civ447.full.pdf+html>

SEPTIFAST

29. Samuel L., Tibbetts R., Agostesku A., Fey M., Hensley R., Meier F. Evaluation of a microarray-based assay for rapid identification of Gram-positive organisms and resistance markers in positive blood cultures. *J Clin Microbiol* [Internet] 2013, Jan [citado el 12 de diciembre del 2016]; 51(4), pp: 1188–1192. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/51/4/1188.long>

30. Chang SS, Hsieh WH, Liu TS, Lee SH, Wang CH, Chou HC, Yeo YH, Tseng CP, Lee CC. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. PLoS One. [Internet] 2013 May 29 [citado el 12 de diciembre del 2016]; 8(5):e62323. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23734173>
31. Dark P, Blackwood B, Gates S, McAuley D, Perkins GD, McMullan R, Wilson C, Graham D, Timms K, Warhurst G. Accuracy of LightCycler® SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2015 Jan; [citado el 12 de diciembre del 2016] 41(1):21-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795709>
32. Ratzinger F., Tsirkinidou I., Haslacher H., Perkmann T., Schmetterer K., Mitteregger D., et al. Evaluation of the SeptifastMGrade Test on Standard Care Wards—A Cohort Study. PlosOne [Internet] 2016, Mar [citado el 14 de diciembre del 2016]; 11(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795709/>
33. Suverbiola B., Marquez A., Castellanos A., Fernandez C., Santibañez M., Martinez L. Microbiological Diagnosis os Sepsis: PolymeraseChainReactionSystem Versus Blood Cultures. Am J Care [Internet] 2016 Jan [citado el 15 de diciembre del 2016]; 25(1). Disponible en: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/25/1/68.long>
34. Knabl L., Matschechner W., Orth D. Evaluation of a multiplex OnSpot Primer-Extension PCR assay in the diagnosis of sepsis. J Microbiol Methods [Internet] 2016 Jan [citado el 20 de diciembre del 2016]; 120, pp: 91-93. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701215301238>

35. Mongelli G., Romero M., Denaro C., Gennaro M., Fraggetta F., Stefani S. Added value of multi-pathogen probe-based real-time PCR SeptiFast in the rapid diagnosis of bloodstream infections in patients with bacteraemia. *J Med Microbiol* [internet] 2015 jul [citado el 22 de diciembre del 2016]; 64(7), pp: 670-5. Disponible en: <http://jmm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000074#tab2>
36. Warhurst G., Dunn G., Chandwick P., Blackwood B., McAuley D., Perkins G. Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review. *HealthTechnolAssess* [Internet] 2015 May [citado el 22 de diciembre del 2016]; 19(35), pp: 1-142. Disponible en: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19350#/full-report>
37. Dinc F., Akalin H., Ozakin C., Sinirtans M., Kebabci N., Iscimen R., et al. Comparison of blood culture and multiplex real-time PCR for the diagnosis of nosocomial sepsis. *MinervaAnestesiologica* [Internet] 2016 Mar [citado el 21 de diciembre del 2016]; 82(3), pp: 301-9. Disponible en: <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2016N03A0301>
38. Nicasio M., Silvia C., Nadia G., Cichero P., Burioni R., Clementi M. The Era of Molecular and Other Non-Culture-Based Methods in Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev* [Internet] 2010 Jan [citado el 25 de diciembre del 2016]; 23(1), pp: 235-251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806664/>

39. Tafelski S., Nachtigall I., Adam T., Bereswill S., Faust J., Tamarkin A., et al. Randomized controlled clinical trial evaluating multiplex polymerase chain reaction for pathogen identification and therapy adaptation in critical care patients with pulmonary or abdominal sepsis. *J IntMed Res* [Internet] 2015 Jun [citado el 24 de diciembre del 2016]; 43(3), pp: 364-77. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300060514561135>
40. Sitnik R., Marra A., Petroni R., Ramos O., Martino M., Pasternak J., et al. SeptiFast for diagnosis of sepsis in severely ill patients from a Brazilian hospital. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet] 2014 Apr [citado el 24 de diciembre del 2016]; 12(2), pp: 191-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891162/>