

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Terapia antibiótica tardía como factor asociado a mortalidad en pacientes con shock séptico”

Área de investigación:

Emergencia y desastres

Autor:

Burgos Prado, María José

Jurado evaluador:

Presidente: Geldres Alcántara, Tomás Fernando

Secretario: Tirado Silva, Alejandro

Vocal: Sánchez Rodrigo, Paul

Asesor:

Cabanillas Mejía, Elías

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6595-732X>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 20/08/2024

Terapia antibiótica tardía como factor asociado a mortalidad en pacientes con shock séptico

INFORME DE ORIGINALIDAD

14%	13%	5%	4%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	5%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
3	1library.co Fuente de Internet	1%
4	Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado, Nathali Elena Roldan-Mori, Mayra Milagros Roldan-Mori, Diego Jhosep Alva-Medina et al. "Índice neutrófilo linfocito como factor asociado a la mortalidad en los pacientes con trauma craneoencefálico grave", Medicina Clínica Práctica, 2024 Publicación	1%
5	Claudia Patricia Cardona Campo, José Fernando Gómez González, Germán Alberto Moreno Gómez, Andrés Mauricio García Cuevas et al. "Vitamina C, tiamina e hidrocortisona en choque séptico (protocolo	1%

VITHA): estudio de cohortes", Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, 2021
Publicación

6	repositorio.unal.edu.co Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%

Excluir citas Activo Excluir coincidencias < 1%
Excluir bibliografía Activo



Declaración de originalidad

Yo, **Elías Cabanillas Mejía**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Terapia antibiótica tardía como factor asociado a mortalidad en pacientes con shock séptico”**, autor **María José Burgos Prado**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 14 %. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el miércoles 28 de agosto de 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 28 de agosto de 2024

ASESOR

Dr. Cabanillas Mejía, Elías

DNI: 18146413

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6595-732X>

FIRMA:

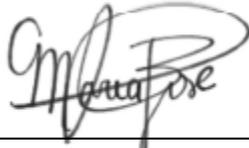

Dr. Elías A. Cabanillas Mejía
MEDICINA INTERNA E INTENSIVA
CMP: 40152 RNE:21009, 25133

AUTOR

Burgos Prado, María José

DNI: 70618526

FIRMA:



DEDICATORIA

A mi abuelo Miguel, que en paz descanse, por ser uno de los pilares que me impulsó para seguir incluso en mis momentos más difíciles.

A mis padres por creer en mí, por haberme enseñado a ser perseverante, disciplinada, a no rendirme ante los obstáculos y por su gran amor incondicional.

A toda mi familia, quienes siempre estuvieron apoyándome durante todo el trayecto, y quienes me brindaron fortaleza y apoyo a lo largo de toda mi carrera.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, porque es mi guía y maestro en todo lo que hago y con Él todo es posible.

A mi asesor, Dr. Elías Cabanillas Mejía por sus conocimientos y apoyo en la elaboración de esta tesis.

A mis hermanos Juan Diego y María Fernanda por ser mis personas y lugar de confort durante mis momentos difíciles.

Y, por último, pero no menos importante, a mis mejores amigos, quienes a pesar de la distancia y el tiempo me apoyaron con su amistad incondicional.

RESUMEN EJECUTIVO

Objetivo: Demostrar que la terapia antibiótica tardía es un factor asociado a mortalidad en pacientes con shock séptico que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal en el cual se incluyeron 110 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplieron con los criterios de selección, quienes se incluyeron en el grupo de expuestos y no expuestos hasta completar el tamaño muestral; y luego distinguir a los pacientes que fueron registrados como fallecidos hasta los 28 días de ingreso.

Resultados: El estudio incluyó a un total de 110 pacientes, de los cuales 45 (40.9%) fallecieron. La terapia antibiótica tardía, mostró una asociación significativa con mortalidad (HRc 3.218 IC95% 1.217 - 8.510; $p < 0.02$). El análisis bivariado y multivariado, donde se asoció con otras variables, determinó que el lactato sérico mayor a 2 mmol/L, incrementaba 7 veces el riesgo de muerte (HR 7.129 IC95% 2.655 - 19.143) de forma significativa ($p < 0.05$).

Conclusiones: La terapia antibiótica tardía es un factor asociado a mortalidad en pacientes con shock séptico.

Palabras clave: Antibiótico empírico, shock séptico, mortalidad (Pubmed, términos Mesh)

ABSTRACT

Objective: Demonstrate that late antibiotic therapy is a factor associated with mortality in patients with septic shock who were admitted to the Intensive Care Unit.

Methods: A retrospective, longitudinal cohort study was carried out in which 110 patients admitted to the Intensive Care Unit who met the selection criteria were included in the group of exposed and unexposed patients until the sample size was completed; and then distinguish patients who were registered as deceased up to 28 days of admission.

Results: The study included a total of 110 patients, of whom 45 (40.9%) died. Late antibiotic therapy showed a significant association with mortality (HRc 3.218 CI95% 1.217 - 8.510; $p < 0.02$). Bivariate and multivariate analysis, where it was associated with other variables, determined that serum lactate greater than 2 mmol/L, increased the risk of death 7 times (HR 7.129 CI95% 2.655 - 19.143) significantly ($p < 0.05$).

Conclusions: Late antibiotic therapy is a factor associated with mortality in patients with septic shock.

Keywords: Empiric antibiotic, septic shock, mortality (Pubmed, términos Mesh)

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la tesis titulada “TERAPIA ANTIBIÓTICA TARDÍA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO”, un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo, con el objetivo de determinar si la terapia antibiótica tardía es un factor asociado a mortalidad en paciente con shock séptico. Con la finalidad de contribuir a la evidencia científica indispensable en el manejo del shock séptico y tomar mayor énfasis a las recomendaciones de las guías especializadas en el tema.

Por tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN EJECUTIVO	6
ABSTRACT	7
PRESENTACIÓN	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA	16
III. HIPÓTESIS.....	16
IV. OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo general:	16
4.2. Objetivos específicos:	16
V. MATERIAL Y MÉTODOS	17
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO:.....	17
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	17
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
5.4. MUESTRA.....	18
5.5. VARIABLES	19
5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES	20
5.7. PROCEDIMIENTO.....	20
5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	21
VI. RESULTADOS	22
VII. DISCUSIÓN.....	25
VIII. CONCLUSIONES.....	30
IX. LIMITACIONES	31
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
XI. ANEXOS.....	36

I. INTRODUCCIÓN

El shock séptico es considerado un diagnóstico bastante complejo y de gran relevancia, que sin un abordaje adecuado puede finalizar en altos porcentajes de muerte intrahospitalaria. ⁽¹⁾ En los últimos años se han realizado estudios donde se halló una incidencia de 48.9 millones de casos y 11 millones de muertes asociados a sepsis, con 36% y 52% de mortalidad intrahospitalaria por sepsis y shock séptico respectivamente.^{(2),(3)} En el Perú, un estudio determinó que el shock séptico comprende un 34% de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), así como la principal causa de fallecimiento en dicha área. ⁽⁴⁾ Este porcentaje ha disminuido gracias a los protocolos establecidos en diferentes guías; sin embargo, la diferencia no es significativa. ⁽⁵⁾ Es así que, en la realidad problemática local, se ha observado deficiencia en cuanto a regirse a las guías de manejo de sepsis, siendo un punto clave el tiempo para los antibióticos, el cual no es medido, incrementando de esta manera la cifra de mortalidad.

El shock séptico está definido por dos factores: el primero, la hipotensión persistente con necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg o más y segundo, valores de lactato sérico por encima de 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de la reanimación con volumen adecuado. ⁽⁶⁾

El shock séptico se presenta a raíz de una interacción compleja entre el patógeno y el sistema inmunitario del huésped, con una respuesta fisiológica normal, pero a escala sistémica, lo que conduce a una disrupción endotelial difusa, permeabilidad vascular, vasodilatación y trombosis de los capilares de los órganos diana. ⁽⁷⁾

Los principales factores asociados a esta condición médica incluyen: focos de infección, edad, sexo, tiempo de estancia hospitalaria, presencia de comorbilidades, valoración en la escala de SOFA y el uso de tratamiento antibiótico temprano. Este último, definido como aquel brindado dentro de la primera hora de diagnosticada la sepsis y el shock séptico; se ha encontrado bastante relacionado con la mortalidad en este grupo de pacientes, y es

altamente recomendado por las guías.⁽⁸⁾ Por ello, es de gran importancia el reconocer las características de estos trastornos de manera rápida y eficaz, pues la ventana de tiempo entre esto y la aplicación del tratamiento será un punto clave para la disminución de la mortalidad en los pacientes. ^{(9),(10)}

Los principales focos de infección registrado en casos de sepsis son urinario, respiratorio, intraabdominal o piel, siendo los agentes infecciosos más comunes *Staplylococcus aureus*, *Streptococco pneumoniae*, *Eccherichia coli*, *Klebsiella*, y *Pseudomona*. Ellos se encuentran asociados también al aumento de la mortalidad, siendo las vías urinarias el foco con menor riesgo de muerte o estancia hospitalaria y el foco pulmonar el de mayor riesgo. Es por ello que en base a esto se toman en cuenta las medidas para el manejo y desarrollo de modelos pronósticos. ^{(11),(12)}

Como se mencionaron, las características de los pacientes como la edad, sexo, comorbilidades y tiempo de estancia hospitalaria son otros de los factores asociados a esta patología, que bien podrían tener efecto en el resultado del proceso séptico como condicionar el fracaso del tratamiento antibiótico.⁽¹¹⁾ Por ejemplo, pacientes de edad avanzada sean estos mayores de 65 años, son una población con mayor riesgo de exposición a infecciones que desencadenen un cuadro séptico; principalmente por los cambios fisiológicos y aumento de la frecuencia en cuanto a comorbilidades.^{(14) (15)}

Entre las comorbilidades más frecuentes están la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades renales o pulmonares, todos ellos factores predisponentes para la complicación del cuadro séptico. Así es que estas representan a un gran porcentaje de la población mundial y en nuestro país. El 37.2% de la población peruana presentan comorbilidades como las dos primeras mencionadas, 67.6% de ellos son mayores de 80 años, y 38.7% son mujeres.⁽¹⁵⁾ Con ello, debemos tener en cuenta el desempeño del tratamiento antibiótico temprano pues puede influir en el desenlace de la enfermedad, ya sea su recuperación o empeoramiento. ⁽¹¹⁾

Cabe decir que a lo largo de los años también se han considerado factores pronósticos al lactato; debido a que sus valores altos en sangre representarían la gravedad de la hipoperfusión influyendo directamente la mortalidad de los pacientes. Además, la presencia de disfunciones orgánicas, sean afectación respiratoria, hipoglucemia, trombocitopenia, coagulopatías o alteración de la función renal; todas han sido determinadas como variables significativamente asociadas a mortalidad en casos de sepsis y shock séptico. ⁽¹⁶⁾

Las guías de manejo de sepsis y shock séptico incluyen y recomiendan la terapia antibiótica temprana, la cual consiste en administrar antibióticos endovenosos dentro de la primera hora de haberse realizado el diagnóstico y que pueda cubrir la mayor parte de microorganismos probablemente causantes del proceso infeccioso. ⁽¹⁷⁾ De esta manera es que se ha encontrado una menor mortalidad en los casos de shock séptico.

Al igual que factor tiempo, la selección de estos antibióticos juega un rol muy importante en la disminución del riesgo de mortalidad del paciente. Por ello las guías sugieren el uso empírico de antibióticos de diferentes clases dirigidas al o los microorganismos causantes del proceso infeccioso.^{(18),(19)} Es necesario ser cauteloso y responsable con ello, pues escoger un tratamiento inadecuado o dar un uso indiscriminado de los medicamentos puede producir infección multidrogoresistente, complicando y retrasando aún más la recuperación del paciente. ^{(20),(21)}

A pesar de todos estos factores, el adecuado y oportuno uso de la terapia antibiótica es la que tiene un impacto en la disminución del riesgo de complicaciones que pueden desarrollar los pacientes con sepsis, por ejemplo: la lesión renal aguda, lesión pulmonar aguda y orgánica. ^{(22),(23)} Además su recuperación también se verá reflejada con la estabilización de los signos vitales y el tiempo de estancia hospitalaria, el cual, de no ser reducido, propiciaría a más exposición a agentes infecciosos intrahospitalarios.^{(24),}
^{(18),(19)}

A nivel internacional existen diversos estudios que evalúan el tiempo de la terapia antibiótica y su relación con la mortalidad.

Labelle A., ⁽²⁵⁾ en 2016, realizó un estudio de cohorte retrospectivo en Estados Unidos en el hospital Barnes-Jewish, con el objetivo de identificar factores determinantes de mortalidad intrahospitalaria en 436 pacientes con shock séptico y cultivo positivo que recibieron terapia antibiótica temprana de manera adecuada. Su estudio mostró que las medidas de gravedad de la enfermedad son los determinantes más importantes del resultado en aquellos que reciben el tratamiento antibiótico inicial apropiado. También demostró que el tiempo en unidad de cuidados intensivos predisponía a infecciones asociándose a mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (OR=1.99; intervalo de confianza de 95%, p=0.011). Apoya también a otros estudios donde la terapia es el punto clave para el mejor pronóstico de los pacientes.

Kumar (2006)⁽²⁶⁾ realizó en Estados Unidos y Canadá un estudio de cohorte retrospectivo en 2, 731 pacientes, con el objetivo de determinar la prevalencia y mortalidad de los casos donde hubo retraso en la administración de la terapia antibiótica en relación al inicio de la hipotensión (recurrente/persistente) del shock séptico. En este estudio, encontró efectiva la administración del tratamiento en la primera hora de registrada la hipotensión, asociada a un 80% de supervivencia al alta hospitalaria. El estudio halló también que por cada hora que se retrasaba la administración del antibiótico se reducía el porcentaje de supervivencia en un 7.6%; y para la segunda hora el porcentaje de mortalidad era mayor (OR 1.67; intervalo de confianza 95%, 1.12–2.48). Así, el porcentaje de supervivencia se reducía llegando hasta un 33% a las 6 horas.

Zhang D.⁽²⁷⁾ realizó un estudio de cohorte retrospectivo en Estados Unidos, en el hospital docente de Barnes-Jewish, en 1, 058 pacientes entre enero de 2008 y diciembre de 2012, para evaluar el factor tiempo del tratamiento antibiótico como un determinante de la duración de la estancia hospitalaria y en UCI después de una infección. Encontró que aquellos que recibieron el tratamiento con un retraso de 24 horas podían ingresar a UCI y prolongar sus días de estancia, siendo un factor determinante para infección

intrahospitalaria (incremento de 0.095-d por cada hora de retraso en la aplicación de la terapia antibiótica; IC 95%, 0.057-0.132; $p < 0.001$). El retraso en la administración del tratamiento fue relacionado con una gran variedad de infecciones críticas en donde se incluyeron sepsis severa, neumonía, infección intraabdominal, meningitis y bacteriemia.

Morneau K. ⁽²⁸⁾ realizó un estudio retrospectivo en 100 pacientes con cáncer en un hospital en Texas, Estados Unidos durante septiembre de 2011 y agosto de 2012, para determinar la relación causal entre el tiempo hasta la terapia antibiótica adecuada y la mortalidad hospitalaria en pacientes que presentan sepsis sin hipotensión. En este grupo, observó que por cada hora de retraso de la administración adecuada de los antibióticos incrementaba en un 16% la mortalidad intrahospitalaria (OR 1.16. IC 95% 1.04–1.34, $p = 0.04$). Este hallazgo fue aún más pronunciado (25%) en pacientes con sepsis y cultivo positivo, de manera que se resalta la importancia del factor tiempo y la correcta selección de la terapia antibiótica.

Ferrer R. ⁽²⁹⁾ realizó un análisis retrospectivo en 165 Unidades de Cuidados Intensivos en Europa, Estados Unidos y Sudamérica, entre enero de 2005 y febrero de 2016, en pacientes que ingresaron con sepsis severa y shock séptico, con el objetivo de demostrar que el retraso en la administración del tratamiento antibiótico luego de establecer el diagnóstico de sepsis, incrementa el riesgo de mortalidad. Así, sus resultados confirmaron que, en gran parte de la población, la demora de tratamiento estuvo relacionada con el incremento de la mortalidad intrahospitalaria; siendo esta de 32.3% donde la administración del tratamiento fue a las 6 horas, y de 33.1% cuando estuvo por encima de las 6 horas.

Seymour CW ⁽⁶⁾ realizó un estudio de cohorte retrospectivo de 49.331 pacientes en 149 hospitales de Nueva York, para determinar la asociación entre el tiempo en que fueron administrados los antibióticos y la mortalidad. En este estudio halló que tras cada hora que transcurría desde la llegada al servicio de urgencia hasta la administración de tratamiento antibiótico incrementaba en 1.04 la mortalidad intrahospitalaria (IC: 95%, 1.03 - 1.06;

p<0.001) para los pacientes que recibieron vasopresores frente a 1,01 (IC del 95%, 0,99-1,04) para los que no lo recibieron. Sus hallazgos fueron similares a otras investigaciones que determinaron también un incremento de la mortalidad en base al retraso de la antibioticoterapia. ⁽²⁸⁾

A nivel nacional, Villegas R. ⁽³⁰⁾ realizó en Arequipa un estudio descriptivo correlacional retrospectivo en 150 pacientes de un hospital público con el objetivo de hallar la relación causal entre el inicio del tratamiento antibiótico empírico temprano y la mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico. En el, halló que alrededor de 65% de pacientes diagnosticados con sepsis y shock séptico recibían tratamiento en un tiempo mayor a 3 horas, 33% más a 6 horas y solo el 2,67% dentro de la primera hora del diagnóstico; teniendo como resultado que estadísticamente, existe relación entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico y la tasa de mortalidad (OR: 0,67 a la primera hora; 1,06 > 3 horas; 4,44 > 6 horas).

Según los antecedentes presentados se puede constatar en sus resultados que la sepsis y shock séptico generan un mayor riesgo de mortalidad cuando la administración de los antibióticos es tardía. Siendo así, estas condiciones pueden ser consideradas como problemas de salud controlables si se da la aplicación de un régimen terapéutico acertado, el cual contribuiría a una disminución de mortalidad.

Aunque está bien documentado que la administración temprana de antibióticos reduce la mortalidad de los pacientes con shock séptico, el presente estudio contribuiría también con los factores que pueden verse involucrados en el retraso de esta. Es por ello, que se implementó un estudio de cohortes retrospectivo para describir también algunos de ellos y su posible asociación a los retrasos en la administración de antibióticos apropiados en los pacientes y la mortalidad. Ante esto, el presente trabajo servirá como base para más investigaciones, reforzando y aportando más resultados, así como más variables de estudio y contribuyendo con promover los protocolos adecuados para el manejo de estas variables en los centros de salud.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la terapia antibiótica tardía un factor asociado a mortalidad en los pacientes con shock séptico?

III. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Ha): El uso de la terapia antibiótica tardía es factor asociado a mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico.

Hipótesis nula (H0): El uso de la terapia antibiótica tardía no es un factor asociado a mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico.

IV. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

- Demostrar que la terapia antibiótica tardía es un factor asociado a mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico.

4.2. Objetivos específicos:

- Determinar la mortalidad de pacientes ingresados con shock séptico que reciben terapia antibiótica tardía.
- Determinar la mortalidad de pacientes ingresados shock séptico que no reciben terapia antibiótica tardía.
- Comparar la mortalidad de pacientes ingresados shock séptico que reciben terapia antibiótica tardía y los que no la reciben.
- Determinar si la terapia antibiótica tardía es un factor asociado a la mortalidad de los pacientes shock séptico o si esta es controlada por las variables intervinientes.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO: Cohorte retrospectiva, longitudinal

G1	X1
G2	X1

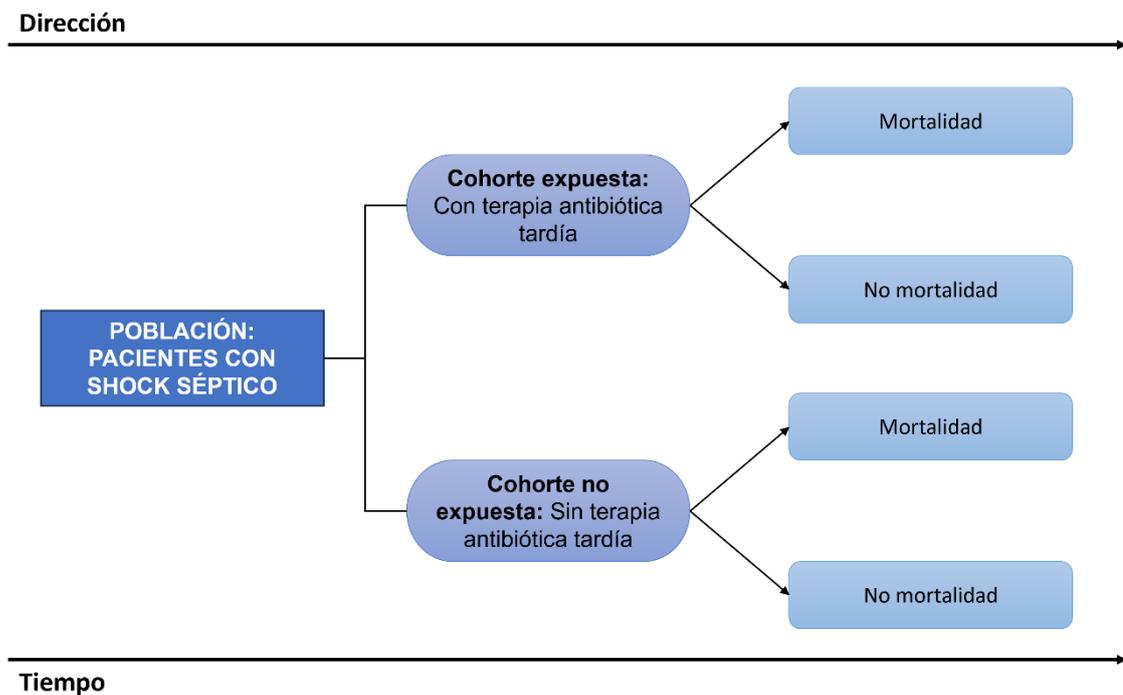
P: Paciente con shock séptico

G1: Pacientes con tratamiento antibiótico tardío

G2: Pacientes sin antibiótico tardío

X1: Mortalidad intrahospitalaria

ESQUEMA DEL DISEÑO



5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron al servicio de UCI del hospital de estudio durante el año 2022 y que fueron diagnosticados de shock séptico.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con shock séptico.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que recibieron o no tratamiento antibiótico tardío.
- Pacientes con cultivo bacteriológico positivo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes en quienes no se haya registrado tiempo de administración del tratamiento antibiótico.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes que sigan un esquema de corticoterapia.
- Pacientes que fueron transferidos de otro centro de salud
- Pacientes con historia clínica incompleta

5.4. MUESTRA

El tipo de muestreo es no probabilístico, la unidad de análisis son los pacientes con diagnóstico de shock séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo enero – diciembre 2022. La unidad de muestreo son los pacientes de la unidad de análisis que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. El tamaño de la muestra se obtuvo según la comparación de dos proporciones, obteniéndose un valor de 88 no expuestos y 22 expuestos.

5.5. VARIABLES

NOMBRE	EFEECTO	TIPO	REGISTRO
Tratamiento antibiótico tardío	Independiente	Cualitativa/ Nominal	Sí / No
Mortalidad	Dependiente	Cualitativa/ Nominal	Sí / No
Edad	Interviniente	Cuantitativa/ Discreta	Años
Sexo	Interviniente	Cualitativa/ Nominal	Femenino / Masculino
Foco infeccioso	Interviniente	Cualitativa/ Nominal	- Pulmonar - Abdominal - Urinario - Dérmico - Osteoarticular - Otros
Régimen antibiótico	Interviniente	Cualitativa/ Nominal	Nombre del antibiótico
Duración del tratamiento antibiótico	Interviniente	Cuantitativa/ Discreta	Días
Antecedentes patológicos / comorbilidades	Interviniente	Cualitativa/ Nominal	- Hipertensión - Diabetes - Neoplasia - Enfermedad cerebrovascular - Cardiopatías - Neumopatías - Obesidad
Lactato sérico	Interviniente	Cuantitativa/ Discreta	<2 mmol/l >2 mmol/l
Estancia hospitalaria	Interviniente	Cuantitativa/ Discreta	Días

5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES

Tratamiento antibiótico tardío: Terapia administrada luego de la primera hora desde el diagnóstico de sepsis.⁽¹⁷⁾

Mortalidad Intrahospitalaria: Muerte del paciente en un periodo de tiempo dentro de 28 días, atribuida directamente a la administración tardía del tratamiento antibiótico y sus complicaciones, ocurridos durante su estancia hospitalaria.

Edad: Número de años del paciente registrado en la historia clínica

Sexo: Femenino o masculino, registrado en la historia clínica

Foco infeccioso: Origen del foco infeccioso que dio lugar al proceso inflamatorio presentado en el paciente.

Lactato sérico: Valor mayor o menor a 2 mmol/L registrado en la historia clínica ⁽³¹⁾

Régimen antibiótico: Conjunto de antibióticos endovenosos administrados para cubrir el foco infeccioso causante del shock séptico.

Duración del tratamiento antibiótico: Tiempo en días, en que fueron administrados los medicamentos al paciente durante su estadía hospitalaria.

Antecedentes patológicos/comorbilidades: Enfermedades antiguas diagnosticadas o registradas en la historia clínica del paciente previas al diagnóstico de shock séptico.

Estancia hospitalaria: Tiempo en días que el paciente permanece hospitalizado hasta el alta hospitalaria.

5.7. PROCEDIMIENTO

Se entregó la solicitud a la dirección de Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, para la inscripción y autorización del proyecto de tesis; del mismo modo para el hospital Víctor Lazarte Echeagaray para el acceso a las historias clínicas. Posterior a la aprobación, se estudiaron las historias clínicas de los pacientes con shock séptico atendidos en la Unidad de Cuidado Intensivos del hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo enero – diciembre 2022. Se verificaron las historias clínicas y se registró si los pacientes recibieron o

no el tratamiento antibiótico tardío, así como los valores de las variables intervinientes; finalmente se incluyeron a los pacientes en los grupos de expuestos y no expuestos hasta completar el tamaño muestral y luego distinguirlos según si se registra fallecimiento.

5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

ANÁLISIS DE DATOS

Lo datos recolectados se procesaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 29.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Para evaluar los resultados de las variables cualitativas se utilizó el análisis bivariado y multivariado, con regresión de Cox, para obtener el Hazard Ratio (HR) crudo y ajustado; siendo las asociaciones significativas si la posibilidad de equivocarse es menor de 5% ($p < 0.05$) y con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación se realizará respetando las pautas de ética y moral especificadas en la declaración de Helsinki en la 64° Asamblea General que tomó lugar en Brasil, octubre de 2013. ⁽³²⁾ Los principios involucrados, respeto al ser humano, beneficencia y justicia, funcionan en base a la ética (art. 7, 8); así este proyecto se llevará a cabo por personas con conocimientos en el campo y toda la información será procesada respetando la privacidad de los participantes (art. 24). Se tomó en cuenta también el Código de ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, el cual apoya y refuerza el uso de la Declaración de Helsinki (art 42°). ⁽³³⁾

VI. RESULTADOS

El estudio incluyó a 110 pacientes que fueron diagnosticados con shock séptico de los cuales 45 (40.9%) fallecieron; así como se observó que 14 de ellos (31.1%) recibieron el tratamiento antibiótico tardío. Además, se evidenció el predominio del sexo masculino siendo 23 pacientes (51.1%) y una edad media en el grupo de fallecidos de 64.47 años; así como se observó que 18 pacientes (40%) tuvieron como foco inicial el de origen pulmonar. **(Tabla 1)** A pesar de esto, el sexo masculino (HRc 0.791 IC95% 0.369 – 1.697; $p > 0.5$), la edad (HRc 0.25 IC95% 0.49 - 1.273; $p > 0.05$) y el foco pulmonar (HR 1.339 IC95% 0.551 - 3.258; $p > 0.5$), no fueron factores que hayan incrementado la mortalidad de manera significativa **(Tabla 2)**.

La variable de estudio fue el tratamiento antibiótico tardío, la cual mostró asociación significativa con la mortalidad, aumentando hasta 3 veces el riesgo de ello (HRc 3.218 IC95% 1.217 - 8.510; $p < 0.02$). Así mismo, en el análisis bivariado y multivariado, para determinar si las demás variables fueron intervinientes con el resultado, se observó que el lactato sérico mayor a 2 mmol/L aumentó hasta 7 veces el riesgo de mortalidad (HRc 7.129 IC95% 2.655 - 19.143; $p < 0.05$). Además, si bien la obesidad fue considerada como una comorbilidad asociada a mortalidad, no incrementó de manera tan significativa el riesgo (HR 0.148 IC95% 0.27- 0.809; $p < 0.05$). **(Tabla N°2)**

Al realizar el análisis multivariado y regresión de Cox en las variables significativas en el análisis bivariado realizado, se halló que el lactato sérico mayor a 2 mmol/L conforma un factor predictor de mortalidad independiente (HR 12.497 IC95% 3.601 - 43.370; $p < 0.05$). **(Tabla N°2)**

Tabla N°1. Características generales, clínicas y de laboratorio en pacientes con shock séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo enero – diciembre 2022

Variables		Mortalidad intrahospitalaria			
		Sí (n=45)		NO (n=65)	
		n	n	n	n
Edad		64.47	(95 - 27)	56.54	(86 - 23)
Estancia hospitalaria		22.78	(82 - 1)	23.98	(91 - 7)
Duración del tratamiento antibiótico		16.47	(67 - 1)	15.97	(45 - 5)
Sexo	M	23	(51.1%)	37	(56.9%)
	F	22	(48.9%)	28	(43.1%)
Tratamiento antibiótico tardío	Sí	14	(31.1%)	8	(12.3%)
	No	31	(68.9%)	57	(87.7%)
Foco de infección	Abdominal	16	(35.6%)	25	(38.5%)
	Pulmonar	18	(40.0%)	21	(32.3%)
	Urinario	10	(22.2%)	15	(23.1%)
	Dérmico	1	(2.2%)	1	(1.5%)
	Osteoarticular	0	(0.0%)	1	(1.5%)
	Otros	0	(0.0%)	2	(3.1%)
Antibióticos utilizados	Meropenem	3	(6.7%)	3	(4.6%)
	Imipenem	3	(6.7%)	2	(3.1%)
	Ceftriaxona	4	(8.9%)	8	(12.3%)
	Ceftazidima	2	(4.4%)	2	(3.1%)
	Cefepima	8	(17.8%)	4	(6.2%)
	Piperacilina-tazobactam	1	(2.2%)	1	(1.5%)
	Vancomicina	0	(0.0%)	1	(1.5%)
	Otros	24	(53.3%)	44	(67.7%)
Lactato sérico	> 2	39	(86.7%)	31	(47.7%)
	< 2	6	(13.3%)	34	(52.3%)
Antecedentes patológicos/comorbilidades	Hipertensión arterial	6	(13.3%)	13	(20.0%)
	Diabetes	2	(4.4%)	9	(13.8%)
	Neoplasia	1	(2.2%)	1	(1.5%)
	Cardiopatía	1	(2.2%)	2	(3.1%)
	Neumopatías	0	(0.0%)	1	(1.5%)
	Obesidad	3	(6.7%)	7	(10.8%)
	Otros	5	(11.1%)	2	(3.1%)
	Ninguno	9	(20.0%)	18	(27.7%)
Más de uno	18	(40.0%)	12	(18.5%)	

Tabla N°2. Análisis bivariado y multivariado de factores asociados a mortalidad en pacientes con shock séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo enero – diciembre 2022

Variables	HRc (IC 95%)	Valor-p	HRa (IC 95%)	Valor-p
Tratamiento antibiótico tardío	3.218 (1.217 - 8.510)	< 0.02	6.554 (1.803 - 23.822)	< 0.05
Edad	0.25 (0.49 - 1.273)	> 0.05		
Sexo (masculino)	0.791 (0.369 - 1.697)	> 0.5		
Foco (pulmonar)	1.339 (0.551 - 3.258)	> 0.5		
Antibióticos (cefepima)	1.833 (0.243 - 13.8849)	> 0.5		
Días (15 -21 días)	0.585 (0.232 - 1.477)	> 0.2		
Lactato sérico (>2 mmol/L)	7.129 (2.655 - 19.143)	< 0.05	12.497 (3.601 - 43.370)	< 0.05
Antecedentes (obesidad)	0.148 (0.27- 0.809)	< 0.05	0.134 (0.180 - 1.010)	> 0.05
Estancia (16 - 30 días)	0.429 (0.115 - 1.602)	> 0.5		

VII. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar si la aplicación de la terapia antibiótica tardía es un factor asociado a mortalidad en los pacientes con shock séptico en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray; así, se determinó que sí hay asociación entre ambas variables (HR 3.218 IC95% 1.217 - 8.510; $p < 0.02$), al igual que la variable interviniente de lactato sérico mayor a 2 mmol/L, la cual mostró ser un factor que aumentaba el riesgo de mortalidad (HR 12.497 IC95% 3.601 - 43.370; $p < 0.05$). A pesar de su alta significancia, la variable de tratamiento antibiótico tardío no incrementó en gran magnitud la mortalidad intrahospitalaria en este grupo de pacientes; a diferencia de otros estudios realizados.

Muchos de ellos han evaluado el tiempo de inicio de la terapia antibiótica y su relación con la mortalidad, encontrando asociación entre ambas variables.

Kumar (2006)⁽²⁶⁾ encontró efectiva la administración del tratamiento antibiótico en la primera hora de registrada la sepsis y/o shock séptico y la hipotensión, asociada a un 80% de supervivencia al alta hospitalaria; además de hallar que por cada hora que se retrasaba la administración del antibiótico se reducía el porcentaje de supervivencia en un 7.6% siendo el porcentaje de mortalidad mayor para la segunda hora (OR 1.67; intervalo de confianza 95%, 1.12–2.48). Asimismo, Seymour CW ⁽⁶⁾ halló que tras cada hora que transcurría desde la llegada al servicio de urgencia hasta la administración de tratamiento antibiótico incrementaba en 1.04 la mortalidad intrahospitalaria (IC: 95%, 1.03 - 1.06; $p < 0.001$). Al igual, Zhang D.⁽²⁷⁾ quién encontró que aquellos que recibieron el tratamiento con un retraso de 24 horas podían ingresar a UCI y prolongar sus días de estancia hospitalaria y mortalidad (incremento de 0.095-d por cada hora de retraso en la aplicación de la terapia antibiótica; IC 95%, 0.057-0.132; $p < 0.001$).

Mayor parte de los estudios, hallan relación entre el tiempo de administración de la terapia antibiótica y la mortalidad, y la mayoría de estos

se basan en las guías de sepsis; sin embargo, algunos no se han apegado al margen de ellas, sino que han realizado comparaciones entre la administración de la terapia a la 1 h y 3 h. ^(26,34). Ferrer R. ⁽²⁹⁾ obtuvo como resultado de su estudio que en gran parte de la población, la demora de tratamiento estuvo relacionada con el incremento de la mortalidad intrahospitalaria; siendo esta de 32.3% en casos donde la administración del tratamiento fue a las 6 horas, y de 33.1% cuando fue aplicado por encima de las 6 horas ($p < 0.05$). Villegas R. ⁽³⁰⁾, quien realizó un estudio a nivel nacional, halló que alrededor de 65% de pacientes diagnosticados con sepsis y shock séptico recibían tratamiento en un tiempo mayor a 3 horas, 33% más a 6 horas y solo el 2,67% dentro de 1 hora del diagnóstico; teniendo como resultado que estadísticamente, existe relación entre el tiempo promedio de inicio del tratamiento antibiótico empírico y la tasa de mortalidad (OR: 0,67 a la primera hora; 1,06 > 3 horas; 4,44 > 6 horas).

A pesar de ello, las últimas actualizaciones proponen la administración inmediata de antimicrobianos, idealmente en 1 h, en pacientes con alta sospecha de sepsis con o sin shock o cuando estos son detectables. Solo se podría considerar el tiempo de 3 horas si el riesgo de sepsis o shock séptico son bajos. ⁽³⁵⁾

No obstante, otros autores no lograron encontrar relación entre ambas variables. Kanji, Z. ⁽³⁶⁾ determinó que la relación entre el tiempo de inicio de la administración de los antimicrobianos no guardaba relación con la supervivencia en los pacientes al alta hospitalaria que recibieron o no el tratamiento dentro de 1 hora. (OR 0,86; IC del 95%: 0,21-3,58).

En cuanto a las variables intervinientes, cabe mencionar que la presente investigación determinó que el lactato sérico mayor a 2 mmol/L presentó asociación significativa con la mortalidad ($p < 0.05$). Con respecto este, diversos estudios han investigado acerca de la asociación entre los niveles de lactatos sérico y el pronóstico en pacientes críticos.

Wacharasint et al, ⁽³⁷⁾ encontró que los niveles más bajos de lactato, e incluso los niveles dentro del rango normal (1.4 – 2.3 mmol/L), se relacionaron con una menor gravedad de la sepsis y menor riesgo de mortalidad (AUROC, 0.664 [95% CI, 0.639–0.689]). Además, se tiene en cuenta que la guía Sepsis-3 ⁽³⁸⁾ recomendó un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L como criterio principal para la identificación clínica del shock séptico, pues un valor por encima de este puede incrementar la mortalidad. Otro estudio fue Nichol A.D.⁽³⁹⁾ quién realizó un estudio prospectivo observacional en 7155 pacientes de UCI en 4 hospitales de Australia, donde halló que en aquellos cuyo lactato superó los 2 mmol/L, fue mayor el riesgo mortalidad intrahospitalaria (OR 4,8; IC del 95%: 1,8 a 12,4; p < 0,001). Asimismo, nuestra investigación determinó que el lactato sérico mayor a 2 mmol/L está asociado significativamente a mortalidad intrahospitalaria con un HR ajustado de 12.497 con IC95% (3.601 - 43.370) (valor p < 0.05).

Nuestra investigación también mostró que la obesidad, tuvo ligera significancia con respecto al tratamiento antibiótico tardío y mortalidad (HR 0.148 IC95% 0.27- 0.809; p < 0.05), sin embargo, al comparar esto con otros estudios, se encontraron discrepancias. Gao L.,⁽³⁹⁾ en su estudio de metaanálisis, demostró que la obesidad (OR = 0,82; IC 95%: 0,69-0,97; P < 0,001) o el sobrepeso (OR = 0,83; IC 95%: 0,73-0,94; P < 0,001) disminuían el riesgo de mortalidad en los pacientes con sepsis, y que por el contrario, el riesgo era mayor en aquellos con bajo peso. (OR = 1,43; IC 95%: 1,16-1,76; P = 0,038). Esto puede explicar por qué el riesgo de mortalidad asociado a obesidad no es tan elevado, a pesar de haber sido considerada una variable significativa.

El análisis bivariado y multivariado no incluyó las demás variables como significativas, entre ellas el foco de infección, los antibióticos, la duración de la terapia antimicrobiana, o la estancia hospitalaria; sin embargo, pueden ser comentados.

Con respecto al foco de infección, esta variable no se encontró muy asociada a mortalidad con respecto a los pacientes que estuvieron expuestos o no al tratamiento antibiótico tardío. (HR 1.339 IC95% 0.551 - 3.258; $p > 0.5$). Sin embargo, fue la más frecuente en el grupo de pacientes fallecidos (40.0%), lo que observamos también en diversas investigaciones. Villegas R. ⁽³⁰⁾ encontró en su estudio que los focos séptico más frecuente fueron los respiratorios (34,67%), mixtos en 26% y urinarios en 19,33%. Otros autores tuvieron distintos resultados. Caraballo C. ⁽¹²⁾, encontró en su investigación que el foco más frecuente fue el urinario con 27,8%, seguido de la neumonía con 27,5% y el foco intraabdominal con 10,8%, pero dentro de ellos, el que más se asociaba a mortalidad era el foco pulmonar (OR 3,4; IC 95%, 2,2 - 5,2; $p < 0.001$), no obstante, esto no fue visto en nuestros resultados.

En cuanto los antibióticos, se conoce que el meropenem, un carbapenem, es el más frecuentemente administrado debido a su baja toxicidad y amplio espectro, por lo cual se utiliza ampliamente como tratamiento empírico en sepsis y shock séptico.⁽²⁰⁾ Sin embargo, en nuestra investigación se observó que por sí solo, el antibiótico más usado fue cefepima (17.8%), una cefalosporina de cuarta generación, la cual no mostró asociación significativa con mortalidad (HR 1.833 IC95% 0.243 - 13.8849; $p > 0.5$). No obstante, sí se notó que la frecuencia de combinación de antibióticos (53.3%) fue mayor a la de cada uno utilizados por sí solos. Además, la duración de la terapia antibiótica promedio fue 16.47 días; a pesar de ello muchos autores sugieren que el tratamiento debería darse durante un lapso corto de tiempo, por ejemplo, entre 1 a 7 días. ⁽⁶⁾

Por último, en cuanto a la variable de estancia hospitalaria, la media fue de 22.78 días en el grupo de pacientes que fallecieron, pero su asociación no fue significativa (HR 0.429 IC95% 0.115 - 1.602; $p > 0.5$). No obstante, otros autores sí lograron encontrar asociación estadísticamente significativa. Labelle A., demostró que el tiempo de estancia prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos predisponía a infecciones asociándose a mayor riesgo

de muerte intrahospitalaria (OR=1.99; intervalo de confianza de 95%, p=0.011).⁽⁴¹⁾

Finalmente, nuestra investigación sí logró encontrar asociación de la variable de interés con respecto a mortalidad, e incluso algunas de las variables intervinientes discutidas. Cabe mencionar que los resultados de no son generalizables o extrapolables debido al bajo número de pacientes expuestos; sin embargo, se incluyeron las variables más resaltantes que podrían intervenir en el estudio.

VIII. CONCLUSIONES

1. La mortalidad de los pacientes con shock séptico que recibieron tratamiento antibiótico tardío fue de 31.1%.
2. La mortalidad de los pacientes con shock séptico que no recibieron tratamiento antibiótico tardío fue de 68.9%.
3. Existe una diferencia significativa entre el porcentaje de fallecidos de aquellos pacientes con shock séptico que recibieron la terapia antibiótica tardía y aquellos que no; siendo esta de 37.8%.
4. La terapia antibiótica tardía sí es un factor asociado a mortalidad en los pacientes con shock séptico independientemente de las variables intervinientes.

IX. LIMITACIONES

La recopilación de datos se vio ralentizada debido a la ausencia, en muchas de las historias clínicas revisadas, del registro de la hora del diagnóstico de shock séptico y la hora de inicio de la terapia antibiótica; y dado que en muchos de los casos no se tuvo fiabilidad de ellos, estos no se incluyeron en el estudio, dificultando completar de manera eficaz y rápida la muestra necesaria. Por lo tanto, si se desarrollan trabajos posteriores, es un aspecto a tener en cuenta para recopilación de datos fiables para la investigación.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de febrero de 2016;193(3):259-72.
2. Liu YC, Yao Y, Yu MM, Gao YL, Qi AL, Jiang TY, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 21 de junio de 2022;22:564.
3. Schmidt K, Gensichen J, Fleischmann-Struzek C, Bahr V, Pausch C, Sakr Y, et al. Long-Term Survival Following Sepsis. *Dtsch Ärztebl Int*. noviembre de 2020;117(46):775-82.
4. Ulloa WAT. pneumonia in EsSalud III Hospital in Chimbote.
5. Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, Hayashi Y, Iwase S, Kurita T, et al. Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Surg Infect*. abril de 2016;17(2):210-6.
6. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2017;376(23):2235-44.
7. Mahapatra S, Heffner AC. Septic Shock. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
9. Sherwin R, Winters ME, Vilke GM, Wardi G. Does Early and Appropriate Antibiotic Administration Improve Mortality in Emergency Department Patients with Severe Sepsis or Septic Shock? *J Emerg Med*. octubre de 2017;53(4):588-95.
10. Brooks D, Polubothu P, Young D, Booth MG, Smith A. Sepsis caused by bloodstream infection in patients in the intensive care unit: the impact of inactive empiric antimicrobial therapy on outcome. *J Hosp Infect*. abril de 2018;98(4):369-74.
11. Liu A, Yo CH, Nie L, Yu H, Wu K, Tong HS, et al. Comparing mortality between positive and negative blood culture results: an inverse probability of treatment weighting analysis of a multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 17 de febrero de 2021;21:182.

12. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellín, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2019 [citado 27 de abril de 2021];31(1). Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20190011>
13. García-Lamberechts EJ. Factors predicting failure in empirical antibiotic treatment. *An Sist Sanit Navar*. 30 de abril de 2017;40(1):119-30.
14. González Escudero EA, Sánchez Díaz JS, Solórzano Guerra A, Peniche Moguel KG, Villegas Domínguez JE, Calyeca Sánchez MV. Factores asociados con la mortalidad en el adulto mayor con choque séptico. *Med Crítica*. 2020;34(2):125-32.
15. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1738/libro.pdf
16. Azkárate I. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. Seis años de evolución | *Medicina Intensiva* [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-epidemiologia-factores-pronosticos-sepsis-grave-shock-articulo-S0210569115000248>
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):801-10.
18. Kalich BA, Maguire JM, Campbell-Bright SL, Mehrotra A, Caffey T, Tulu Z, et al. Impact of an Antibiotic-specific Sepsis Bundle on Appropriate and Timely Antibiotic Administration for Severe Sepsis in the Emergency Department. *J Emerg Med*. enero de 2016;50(1):79-88.e1.
19. de Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, van Amstel P, Linzel D, et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care* [Internet]. 2015 [citado 27 de abril de 2021];19(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440486/>
20. Ye X, Wang F, Zeng W, Ding Y, Lv B. Comparison of empirical high-dose and low-dose of meropenem in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 de diciembre de 2020 [citado 27 de abril de 2021];99(51). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7748186/>

21. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* agosto de 2011;39(8):1886-95.
22. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Koh JW, Oh BJ, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci.* abril de 2015;349(4):328-33.
23. Nugent KL, Coopersmith CM. Fluid Management in Sepsis-Is There a Golden Hour (or Two)? *Crit Care Med.* octubre de 2017;45(10):1773-5.
24. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de octubre de 2017;196(7):856-63.
25. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med.* julio de 2012;40(7):2016-21.
26. 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.* junio de 2006;34(6):1589-96.
27. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* octubre de 2015;43(10):2133-40.
28. Morneau K, Chisholm GB, Tverdek F, Bruno J, Toale KM. Timing to antibiotic therapy in septic oncologic patients presenting without hypotension. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* noviembre de 2017;25(11):3357-63.
29. 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.* agosto de 2014;42(8):1749-55.
30. Villegas R. RELACIÓN ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO TEMPRANO Y LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO AREQUIPA – 2018.

31. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 27 de noviembre de 2019;23:374.
32. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191.
33. CODIGO-DE-ETICA.pdf [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2021/01/CODIGO-DE-ETICA.pdf>
34. Klompas M, Calandra T, Singer M. Antibiotics for Sepsis—Finding the Equilibrium. *JAMA*. 9 de octubre de 2018;320(14):1433-4.
35. Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *J Clin Med*. 28 de abril de 2023;12(9):3188.
36. Kanji Z, Dumaresque C. Time to effective antibiotic administration in adult patients with septic shock: A descriptive analysis. *Intensive Crit Care Nurs*. octubre de 2012;28(5):288-93.
37. Wacharasint P, Nakada T aki, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-Range Blood Lactate Concentration in Septic Shock Is Prognostic and Predictive. *Shock*. julio de 2012;38(1):4.
38. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico.
39. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25.
40. Gao L, Liu J jin, Fan Q chao, Ling L ting, Ding H bo. Association of obesity and mortality in sepsis patients: A meta-analysis from observational evidence. *Heliyon*. 30 de agosto de 2023;9(9):e19556.

XI. ANEXOS

ANEXO N° 01

“Terapia antibiótica tardía como factor asociado a mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico”

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... | N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Sexo: Femenino () Masculino ()

II. VARIABLE EXPOSICIÓN:

Tratamiento antibiótico tardío: Sí: () No: ()

III. VARIABLE RESPUESTA:

Fallecimiento: Sí: () No: ()

Tiempo en que se produce el fallecimiento:

IV. VARIABLES INTERVINIENTES

Shock séptico: Sí: () No: ()

Sitio de infección:

Pulmonar: Sí: () No: ()

Abdominal: Sí: () No: ()

Urinario: Sí: () No: ()

Dérmico: Sí: () No: ()

Osteoarticular: Sí: () No: ()

Otros: Sí: () No: ()

Antibióticos utilizados:

Duración de la terapia antibiótica:

Lactato sérico: < 2 mmol/L () > 2 mmol/L ()

Antecedentes patológicos/comorbilidades: Hipertensión () Diabetes ()

Cáncer () Enfermedad cerebrovascular () Cardiopatías ()

Neumopatías () Obesidad ()

Días de estancia hospitalaria:

ANEXO N° 02

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE TESIS

SOLICITO AUTORIZACIÓN PARA EJECUTAR PROYECTO DE TESIS

Dr.

Director de

Yo, BURGOS PRADO MARÍA JOSÉ, identificada con el DNI 70618526, ID 000146106, estudiante de la escuela de Medicina Humana de la “Universidad Privada Antenor Orrego” de Trujillo, y bajo recomendación del Dr. Elías Cabanillas Mejía, con el debido respeto me presento y expongo: Que, con motivo de desarrollo del proyecto de tesis titulado “TERAPIA ANTIBIÓTICA TARDÍA COMO FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO”, recurro a su despacho a fin de solicitar la autorización para que se me permita acceder a las historias clínicas, con la finalidad de desarrollar mi proyecto de investigación; por lo que solicito de manera especial me conceda la autorización para realizar dichos estudios.

Es justicia que espero alcanzar,
Trujillo, del 2023.

BURGOS PRADO, MARÍA JOSÉ

DNI: 70618526