

Epidemiología de la sepsis bacteriana

M. SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO*

RESUMEN

La frecuencia de sepsis se ha incrementado durante los últimos 20 años; en Estados Unidos, por ejemplo, ocurren alrededor de 500,000 casos de sepsis al año con una mortalidad aproximada de 35%. Y es probable que la incidencia de sepsis y del síndrome de sepsis se incremente aún más en los próximos años como resultado del creciente número de pacientes inmunocomprometidos, el arraigo del uso de dispositivos y procedimientos invasivos y el auge de las infecciones por microorganismos multirresistentes. El presente artículo revisa la epidemiología, los factores de riesgo, la microbiología y la mortalidad de la sepsis bacteriana.

Palabras clave: sepsis bacteriana, epidemiología.

ABSTRACT

Sepsis frequency has increased during the last 20 years; in United States, for example, 500,000 sepsis cases are reported each year. Sepsis and sepsis syndrome are likely to increase into the next years as a consequence of enhanced number of immunocompromised patients, a bigger use of invasive devices and procedures, and a higher frequency of infections due to multidrug resistant microorganisms. This article reviews epidemiology, risk factors, microbiology and mortality of bacterial sepsis.

Key words: bacterial sepsis, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el síndrome de sepsis han ocurrido de manera creciente en los últimos 20 años;^{1,2} las estadísticas más recientes indican que, por ejemplo, en Estados Unidos ocurren aproximadamente 500,000 casos de sepsis al año con una mortalidad aproximada del 35%³⁻⁵ (25% de las muertes se atribuyen a la sepsis en sí y 10% a las enfermedades inherentes⁵). La septicemia (término utilizado en las estadísticas) es la décima tercera causa de mortalidad en Estados Unidos y los costos relacionados con la atención de los pacientes infectados oscilan entre 5 y 10 mil millones de dólares.^{2,6}

Las bacterias gramnegativas son causantes de alrededor de 50% de los casos de sepsis y, al menos la mitad de los pacientes hospitalizados, tienen un

hemocultivo positivo.⁷ Entre 50 y 60% de las bacteremias producidas por bacterias gramnegativas y de 5 a 10% de las originadas por gérmenes grampositivos y hongos se complican con choque séptico.⁸ Y es muy probable que la incidencia de estos síndromes se incremente en los próximos años debido al creciente número de pacientes inmunocomprometidos, al arraigo del uso de dispositivos y procedimientos invasivos, al auge de las infecciones por microorganismos multirresistentes, etc. La sepsis es, en resumen, la primera causa de muerte en unidades de cuidados intensivos.⁹

Los términos sepsis, síndrome de sepsis y choque séptico se utilizan ampliamente, y aunque en unidades de cuidados intensivos predicen una disfunción orgánica múltiple e incluso la muerte, con mucha frecuencia se confunden entre sí, ya que es común que se use cualquiera de ellos para describir pacientes con cultivos positivos o sin ellos.¹⁰ Algunos autores citan estos términos aún cuando el paciente manifieste o no hipotensión, y otros más cuando aparece o no disfunción orgánica.^{10,11} Como resultado de esta confusión se organizó un grupo cuyo propósito fue generar nuevas y acertadas definiciones de tales términos.¹² Así, el concepto síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SIRS) se propuso para describir la respuesta clínica que se da frente a un daño no específico. Asimismo,

* División de Epidemiología Hospitalaria, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Hospitalaria, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Sigfrido Rangel Frausto. División de Epidemiología Hospitalaria. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga núm. 15, Tlalpan, CP 14000, México, DF.

Recibido: abril, 1999. Aceptado: mayo, 1999.

Cuadro 1. Definiciones**Conferencia consenso¹²**

Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SIRS)

Dos o más de los siguientes:

- Temperatura > 38 ó $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardiaca $> 90/\text{min}$
- Frecuencia respiratoria $> 20/\text{min}$
- Leucocitos $> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4,000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ bandas

Sepsis

SIRS más una infección comprobada (cultivo positivo)

Sepsis grave

Sepsis relacionada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión.

Hipoperfusión, como:

- Acidosis láctica
- Oliguria
- Alteraciones del estado mental

Choque séptico

Hipotensión relacionada con sepsis a pesar de la administración de líquidos parenterales.

Definiciones cultivo negativo¹³**Sepsis con cultivo negativo**

SIRS más tratamiento empírico con infección sospechada clínicamente pero en quienes todos los cultivos son negativos.

Sepsis grave con cultivo negativo

SIRS relacionado con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Todos los cultivos son negativos y se prescriben antibióticos por sospecha clínica de infección.

Choque séptico con cultivo negativo

SIRS relacionada con hipotensión a pesar de la administración de líquidos parenterales. Todos los cultivos son negativos. Antibióticos se prescriben por una infección clínicamente sospechada.

se determinó que SIRS aparece cuando se conjuntan dos o más de las siguientes alteraciones: fiebre o hipotermia (< 36 o $> 38.5^{\circ}\text{C}$), taquicardia ($> 90/\text{min}$), taquipnea ($> 20/\text{min}$), leucocitosis ($> 10,000 \text{ mm}^3$), leucopenia ($< 4,000 \text{ mm}^3$) o un incremento en las formas inmaduras ($> 10\%$ de bandas).

De esta forma, la sepsis se corrobora si aparece SIRS junto con una infección comprobada. La sepsis grave se define como aquella relacionada con hipotensión o manifestaciones de hipoperfusión periférica como oliguria, alteraciones agudas del estado mental o acidosis láctica.¹² Y el choque séptico

aparece, a su vez, cuando en un paciente con sepsis grave la hipotensión no responde a la administración de líquidos parenterales y se desarrolla junto con datos de hipoperfusión periférica (cuadro 1).

HISTORIA NATURAL DE SIRS

Durante nueve meses evaluamos mediante un estudio prospectivo a 3,708 pacientes de tres unidades de cuidados intensivos y tres salas generales. De ellos, 2,527 (68%) tenían dos o más criterios de SIRS y los observamos a lo largo de 28 días o hasta que dejaron el hospital.¹³

Durante los días de observación, 649 (17%) desarrollaron signos de sepsis, 467 (13%) de sepsis grave y 110 (3%) de choque séptico. Se identificaron además 892 pacientes (24%) sospechosos de tener sepsis y que recibieron antibióticos en forma empírica por lo menos durante tres días, pero finalmente no se comprobó una infección durante su internamiento. La frecuencia de estos padecimientos fue mayor en las unidades de cuidados intensivos médicos y quirúrgicos que en las salas generales. En las primeras, SIRS tuvo una incidencia de entre 804 y 857 episodios por cada 1,000 pacientes, mientras que en las segundas la tasa fue mucho menor.

En un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 170 unidades de cuidados intensivos quirúrgicos de Francia,¹⁴ la sepsis grave se manifestó en 9% de los pacientes, lo cual no difiere mucho de lo reportado en nuestro estudio prospectivo: 13%. La incidencia de sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos en nuestro estudio fue de 260/1,000 pacientes.

En un estudio en Holanda, el término de síndrome de sepsis se utilizó para describir lo que ahora se conoce como sepsis, aunque se incluyeron pacientes con cultivos positivos y negativos; en ese estudio la incidencia de sepsis grave con cultivo positivo fue de 13.6/1,000 en todo el hospital.¹⁵

SIRS: ¿UN PASO HACIA EL CHOQUE?

La hipótesis de que los estadios de SIRS son signos de respuesta inflamatoria fue confirmada por nuestro estudio prospectivo. En él observamos que más de dos tercios de los pacientes con choque séptico (78 ó 71% de 110) tuvieron previamente sepsis grave, sepsis o SIRS; únicamente 32 (29%) pacientes manifestaron criterios de choque el día de su ingreso a la unidad. De los pacientes con sepsis grave, 271 (58%) fueron clasifi-

ficados previamente como sepsis o SIRS. El 42% restante cumplió los criterios de sepsis grave al momento de su ingreso a la unidad. Entre los pacientes con sepsis ($n = 649$), 285 (44%) tuvieron previamente al menos dos de los criterios de SIRS. El 56% restante cumplió los criterios de sepsis el primer día de su ingreso. Este estudio apoya la idea de que a mayor respuesta inflamatoria crece la posibilidad de que los estadios avanzados ocurran en el hospital.¹³

Nosotros revisamos, además, la progresión de acuerdo con el número de criterios de SIRS al momento del ingreso del paciente. La mitad de los pacientes con dos criterios desarrollaron un tercer criterio de SIRS el día 7. De los pacientes con dos criterios, 32% desarrollaron sepsis el día 14, mientras que con tres criterios, 36% desarrollaron sepsis el día 14. De los pacientes con cuatro criterios, 45% desarrollaron sepsis el día 14.

Disfunción orgánica

El estudio nos permitió observar también que cuando los pacientes manifiestan más criterios de SIRS, existen mayores tasas de disfunción orgánica. Por lo tanto, se corroboró la hipótesis de que, desde el punto de vista clínico, dichas tasas representan estadios más avanzados de la respuesta inflamatoria.¹³

Brun-Bruison y col. estudiaron también la frecuencia de disfunción orgánica en un grupo de pacientes con sepsis grave. El número de insuficiencias orgánicas se correlacionó con la mortalidad. En ese estudio los pacientes con tres o más insuficiencias orgánicas tuvieron un riesgo de morir 4.4 veces mayor que aquellos sin disfunción orgánica, e incluso fue mayor que en el grupo con una infección comprobada: 9.4 (IC95% 1.3-78).¹⁴

FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos estudios sobre los factores de riesgo para desarrollar sepsis; sin embargo, dichos estudios se realizaron antes de que aparecieran las nuevas definiciones.

En un grupo de pacientes de la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos encontramos que tres factores predicen, de manera independiente, el desarrollo de sepsis grave: la escala de APACHE (RM = 1.13 por unidad, IC95 1.03-1.24, $p < .01$), la escala de ASA (RM = 3.84 por unidad, IC95 1.41-10.4, $p < .01$) y la cirugía abdominal (RM = 20.1, CI95 3.34-120, $p < .001$).¹⁶ En este estudio la SIRS no predijo el desarrollo de sepsis grave y, aunque la sensibilidad fue

elevada (100%, es decir, todos los pacientes lo tuvieron), el valor predictivo positivo fue de sólo 34%.

En otro estudio de casos y controles pareados estudiamos los factores de riesgo para desarrollar choque séptico en pacientes con sepsis grave en dos momentos de su evolución: cuando fueron admitidos en la unidad y el día previo al desarrollo del choque. Al ingresar, el choque séptico se sospechó si tenían un catéter central, nutrición parenteral o usaban antibióticos; y el día antes del choque, además de los ya mencionados, también fueron factores: un catéter arterial o una cánula endotraqueal.¹⁷

En otro estudio,¹⁵ la enfermedad broncopulmonar fue uno de los factores más importantes para el desarrollo del síndrome de sepsis. En cambio, de particular interés fue el estudio multicéntrico en Francia,¹⁴ donde las tasas más altas de sepsis se observaron en hospitales con más de 400 camas, en pacientes mayores de 65 años, con una intervención quirúrgica no programada, historia de enfermedad hepática e inmunocompromiso.

Bates y col. desarrollaron modelos para predecir el riesgo de bacteremia en pacientes con síndrome de sepsis. En su estudio los factores independientes para el desarrollo de bacteremia fueron un sitio sospechoso o comprobado de infección, el número de antibióticos utilizados, un catéter de Hickman, datos de sepsis abdominal y los cambios en el estado mental. También desarrollaron modelos para determinado grupo de microorganismos, discriminando entre alta y baja probabilidad. Para bacteremias de cualquier tipo la probabilidad era de 14.5 a 60.6%, para cocos grampositivos de 9.8 a 32.8%, para bacilos gramnegativos de 5.3 a 41.9% y para hongos de 0.6 a 26.1%. Sin embargo, la utilidad de estos modelos aún debe ser ratificada.¹⁸

Otros factores que predicen el desarrollo de bacteremia por gérmenes gramnegativos incluyen: admisión a terapia intensiva, uso de antibióticos de amplio espectro, tratamientos con inmunosupresores, procedimientos y dispositivos invasivos, quemaduras, traumatismos, edad, cáncer, SIDA, fiebre, presión sistólica disminuida y plaquetas bajas.^{3,6,19}

MICROBIOLOGÍA

La epidemiología de la sepsis es igual a la de las bacteremias. Los hospitales que informan a NNIS han reportado un cambio en las tendencias de los microorganismos nosocomiales responsables de las bacteremias de bacterias gramnegativas en la década de 1970 a grampositivas en el decenio de 1980. Durante ese

periodo *Staphylococcus epidermidis* duplicó su frecuencia de 6.5 a 14.5%; en cambio *Escherichia coli* disminuyó en la misma proporción, de 14.9 a 6%. *Candida spp* y *Enterococcus spp* se incrementaron también en los mismos periodos y son la tercera y cuarta causas de bacteremia en pacientes hospitalizados.²⁰⁻²³ Las fuentes más importantes de bacteremias nosocomiales son: primaria o desconocida, relacionada con catéteres, problemas respiratorios, genitourinarios, gastrointestinales y de heridas. Las proporciones de cada una de ellas varían de acuerdo con el tipo de unidad y hospital.²⁴

En algunos nosocomios la alta frecuencia de pacientes con SIDA ha cambiado la epidemiología de las bacteremias. En un estudio prospectivo en el Hospital Universitario de Dar es Salam, Tanzania, la causa más frecuente de bacteremia fue *Mycobacterium tuberculosis*, y ser HIV-positivo fue el factor de riesgo más importante (RM = 6, IC95 3-9, $p < 0.001$). *Salmonella no-typhi* fue también más frecuente en pacientes HIV positivos que en HIV negativos, y fue la segunda causa de bacteremia en ese hospital.²⁵

MORTALIDAD

La mortalidad debida a la sepsis oscila entre 10 y 90%, dependiendo de las enfermedades de base de los pacientes, los microorganismos responsables de la infección, la respuesta del paciente hacia la misma, el tratamiento antimicrobiano instituido y el momento en que ocurrió el choque; si el choque se desarrolla al ingreso la mortalidad es menor (27.5%) que si se da durante la hospitalización (43.2%).²⁷⁻³⁰

La mayor parte de los estudios que analizan la mortalidad en pacientes con sepsis se realizaron también antes de las nuevas definiciones. En el cuadro 2 se muestran los resultados de algunos estudios de bacteremias. La incidencia en estos estudios fue de 4.3 a 14.6/1,000 pacientes con una mortalidad de 18 a 33%. Aunque el tipo de hospital, la población atendida y el diseño son distintos, los factores de riesgo que por lo regular aparecen en los estudios fueron: edad, choque, fuente de la infección, tipo de microorganismo y uso inapropiado de antibióticos.²⁷⁻³⁵

Pittet realizó un estudio en un hospital universitario en Ginebra, Suiza, y encontró que la mortalidad por septicemia (sepsis con hemocultivos positivos) entre 173 pacientes fue de 44%.³⁶ En ese estudio los factores pronóstico relacionados con la mortalidad, al ingresar los pacientes a la unidad de cuidados intensivos, fue-

ron: edad avanzada, calificación de APACHE elevada, cirugía gastrointestinal y enfermedades de rápido desarrollo y finalmente mortales, de acuerdo con McCabe. Es interesante que en este estudio el número de comorbilidades (tabaquismo, alcoholismo, cáncer, diabetes mellitus, esplenectomía, uso reciente de antibióticos, cirugía mayor o un episodio cardiovascular) también se correlacionaron con la mortalidad. Esto ha sido corroborado por otros autores, quienes indican que el número de disfunciones orgánicas, las enfermedades rápidas y finalmente mortales y las afecciones preexistentes son factores de riesgo para morir por sepsis grave.¹⁴

En nuestro estudio prospectivo de sepsis, la mortalidad a 28 días fue de 9%, y 8% fallecieron durante los seis meses siguientes a su salida del hospital.¹³ La mortalidad de la cohorte entera a los seis meses fue de 17%. La mortalidad fue progresivamente mayor conforme más criterios de SIRS tenían los pacientes (cuadro 2); y fue similar en los subgrupos de pacientes con cultivos negativos y positivos. Estos datos contrastan con los encontrados en el estudio multicéntrico de Francia, donde la mortalidad por sepsis grave fue de 56%;¹⁴ de manera significativa, también informaron que la mortalidad en los pacientes con cultivos negativos fue de 60%. Es importante recordar que la mortalidad reportada en nuestro estudio fue el promedio de tres salas generales y tres de cuidados intensivos.¹³

En el estudio realizado en México, estudiamos la prevalencia de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad después del desarrollo de sepsis, sepsis grave y choque séptico. Como esperábamos, el desarrollo de SIRS se relacionó con un mayor riesgo de morir (RM 2.7 IC95 1.7-4.2), siendo aún más alto para sepsis grave (RM 4, IC95 2.5-7), choque séptico (RM 5.5 IC95 2.9-10.5) y para el número de disfunciones orgánicas (RM 1, IC95 1.003-1.004).

Aunque la mortalidad directa atribuible a la sepsis en pacientes en cualquiera de los estadios de la respuesta inflamatoria generalizada no se ha estudiado, existen algunos estudios que han buscado determinarla en enfermos con bacteremias. Como se observa en el cuadro 3, la mortalidad va de 13.6 a 38%, siendo más baja por *Staphylococcus epidermidis* y más elevada por *Candida enterococcus*.³⁷⁻⁴³

La supervivencia a largo plazo después de haber egresado de la unidad de cuidados intensivos ha sido estudiada por Sase.⁴⁴ La mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis (con cultivos positivos) fue de

Cuadro 2. Incidencia, mortalidad y factores de riesgo para morir por bacteremias

Autor	Incidencia	Mortalidad	Factores de riesgo	OR*
McGowan ²³	28/1,000 admisiones	31%	—	—
Muder ²⁴	0.20-0.36/1,000 pacientes	21.5%	Estancia en UCI no infección respiratoria alteraciones estado conciencia admisión reciente	2.6** 0.21** 3.9**
Geerder ²⁵	8.1/1,000	24.9%	Microorganismo: Grampositivo 25% Gramnegativo 18% Polimicrobiano 44% Hongos 63%	4.3**
Haung ²⁶	4.3-8.7/1,000 admisiones	27.6-28.8%	Choque Cáncer Edad > 60 Neumonía	4.6 2.6 3 2.8
Gatell ¹⁹	19.1/1,000 admisiones	18%	Choque Enf. de base Fuente intraabdominal Edad > 70 Área en hospital Gramnegativo Tratamiento antibiótico inapropiado Metástasis sépticas	7.1 3.3 2.7 3 3.7 2.5 1.8 2.9
Roberts ²¹	14.6/1,000 admisiones	32.9%	Sitio: Microorganismo: polimicrobiano/hongos	
Pittet ²⁷	18/1,000 admisiones	33%	Edad Cáncer Hongos	1.01 2.31 2.59

*Razones de momios relacionadas con significación estadística. **Razones de momios calculadas de datos del artículo original. (Modificado de Rangel-Frausto MS, Wenzel RP. The epidemiology of bacterial sepsis. In: Fein AM, Abraham EM, Balk RA, et al. Sepsis and multiorgan failure. Williams & Wilkins, 1997:27-34.)

51%. La mortalidad a un mes, seis meses y un año fue de 40.5, 64.7 y 71.9%, respectivamente. En este estudio retrospectivo de cuatro años el APACHE II se correlacionó negativamente con la supervivencia, pero sólo durante el primer mes después del egreso. Ellos encontraron que el cáncer y la infección por HIV se relacionaron con una mortalidad mayor.

Los estudios con inmunoterapias para el tratamiento de la sepsis grave y el choque séptico han utilizado la mortalidad a 28-30 días como punto final de seguimiento. Sin embargo, como lo sugieren varios estudios

un número importante de muertes ocurre en los seis meses posteriores al egreso, por lo que es posible que un seguimiento cuidadoso más prolongado nos dé una medida adicional del impacto de estos tratamientos.⁴⁵⁻⁴⁹

PROBABILIDAD DE PROGRESIÓN

Una vez que una enfermedad ha sido razonablemente estratificada en distintos estadios es posible calcular las tasas de transición entre cada uno de ellos.⁵⁰ Distintos modelos de estos multiestadios se han utilizado para

Cuadro 3. Mortalidad atribuible de bacteremias por microorganismo

Autor	Organismo	Incidencia	Mortalidad atribuible (CI95%)	Factores de riesgo	OR
Townsend ²⁹	Todos nosocomiales	28/1,000 admisiones	21%	—	—
Landry ³⁰	Enterococcus	7.8/1,000 admisiones	31%	Inmunodeficiencia Catéter umbilical Catéter pulmonar Catéter intravascular Diálisis	2.6* 0.21* 3.9*
Martin ³¹	Staphylococcus Coagulasa negativo	8.1/1,000 admisiones	13.6% (4.2-22.9)	Microorganismo: Grampositivos 25% Gramnegativos 18% Polimicrobiana 44% Hongos 63%	4.3*
Wey ³²⁻³³	Candida	4.3-8.7/1,000 admisiones	38% (26-49)	Antibióticos previos Candida en otro sitio Hickman Hemodiálisis	1.73 10.37 7.23 18.13
Pittet ³⁴	Bacteremias	2.67/100 admisiones	35% (25-45)	—	—
Edmond ³⁵	Enterococcus resistente a vancomicina	—	37% (10-64)	—	—

definir las probabilidades de progresar de un estadio a otro en pacientes con cáncer, retinopatía diabética o infectados por HIV.⁵¹⁻⁵³

Los recién descritos estadios de la respuesta inflamatoria generalizada, aunque ayudan a entender la historia natural de este síndrome, no proporcionan información sobre la probabilidad de pasar de un estadio al siguiente.

Nosotros hemos calculado, utilizando el modelo de Markov, las probabilidades de pasar de un estadio a otro del SIRS. Y encontramos que la probabilidad de ir de SIRS a sepsis en un día es de sólo 0.7%, pero se incrementa de 3 a 7 veces después de 3 y 7 días, respectivamente. La probabilidad de muerte de los pacientes que desarrollaron choque séptico fue de 8.62, 10.92 y 2.64% después de uno, tres y siete días, respectivamente.⁵⁴

Las implicaciones de estas probabilidades de transición son múltiples: primero, la efectividad de un

tratamiento puede ser medida por la probabilidad de disminuir el tiempo en un estadio determinado o de disminuir la probabilidad de progresar al siguiente; segundo, las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de la atención médica podrían ser reflejadas en la disminución del número de días que un paciente se encuentra en un estadio en particular, por ejemplo la administración apropiada de antibióticos, o la preventión, identificación temprana y manejo de complicaciones podrían hacer posible la comparación entre distintas instituciones; y tercero, el análisis de costos permitirá identificar si ciertos estadios son más costosos que otros.

CONCLUSIÓN

Aunque hemos aprendido mucho acerca de la historia natural del síndrome de respuesta inflamatoria generalizada y de los factores de riesgo para el desarrollo de

sepsis, sepsis grave y choque séptico, nuevos términos se han propuesto para entender mejor la patogénesis de este síndrome.⁵⁵ Los síndromes de respuesta compensatoria y mixta se han descrito. Sin embargo, aún están por determinarse los modelos clínicos que se correlacionen con dichos síndromes. Nuestra habilidad para predecirlos nos permitirá realizar mejores decisiones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Bone RC. Sepsis syndrome: New insights into its pathogenesis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:793-805.
2. Centers for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia - United States. 1979-1987. *MMWR* 1990;39:31-34.
3. Parker MM, Parrillo JE. Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA* 1983;250:3324-7.
4. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
5. Wenzel RP. Anti-endotoxin monoclonal antibodies: A second look. *N Engl J Med* 1992;326:1151-3.
6. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Mortality Patterns-United States, 1990. *Monthly Vital Statistics Rep* 1993;41:45.
7. Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: Need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988;17:225-7.
8. Parrillo JE, Parker NN, Natanson C, et al. Septic shock in humans -advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
9. Niederman MS, Fein AM. Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia: A common clinical consequence. *Clin Chest Med* 1990;11:633-56.
10. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
11. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991;114:332-3.
12. American College of Chest Physicians- Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-75.
13. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
14. Brun-Bruison C, Doyon F, Carlet, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
15. Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, et al. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. *Arch Intern Med* 1993;153:2241-7.
16. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: Incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Int Care Med* 1995;21:302-9.
17. Rangel-Frausto S, Pittet D, Costigan M, et al. Risk factors for septic shock: A matched case-control study. In: Proceedings of the 35 th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA 1995;abs J24.
18. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. *J Infect Dis* 1997;176:1538-51.
19. Peduzzi P, Shatney C, Sheagren J, et al. Predictors of bacteremia and gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Arch Intern Med* 1992;152:529-35.
20. Centers for Disease Control. National nosocomial infections study report. Annual summary, October 1975.
21. Centers for Disease Control. Nosocomial infections surveillance, 1980-82. *CDC Surveillance Summaries* 1983;32:1S-16S.
22. Centers for Disease Control. Nosocomial infections surveillance, 1983. *CDC Surveillance Summaries* 1984;33:9S-22S.
23. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbiology etiology of nosocomial infections. *Am J Med* 1991;91:72S-75S.
24. Gordon SM, Serkey JM, Keys TF, Ryan T, Fatica CA, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections in a 55-bed cardiothoracic intensive care unit. *Ann Thorac Surg* 1998;65:95-100.
25. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, Reller LB. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized patients in Dar es Salam, Tanzania. *Clin Infect Dis* 1998;26:290-6.
26. Ponce-de-León-Rosales S, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico (EPIC-Mexico) - A multicenter study (personal communication).
27. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: Analysis of factors influencing prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988;10:629-35.
28. Bisbe J, Gatell JM, Ouig J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Univariate and multivariate analyses of factors influencing prognosis in 133 episodes. *Rev Infect Dis* 1988;10:625-9.
29. Roberts FJ, Gere IW, Coldman A. A three year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:34-46.
30. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-6.
31. McGowan JE, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at Boston City Hospital: Occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special reference to hospital-acquired cases. *J Infect Dis* 1975;132:316-35.
32. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, Goetz AM. Bacteremia in a long-term-care facility: A five-year prospective study of 163 consecutive episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14:647-54.
33. Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: Prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;15:991-1002.
34. Haug JB, Hathung S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO.

- Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: Changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;19:246-54.
35. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Infect Dis* 1993;12:813-9.
36. Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, et al. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Int Care Med* 1993;19:265-72.
37. Townsend T, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in a newborn intensive care unit: A case-matched control study of morbidity, mortality, and risk. *Am J Epidemiol* 1981;114:73-80.
38. Landry SL, Kalser DL, Wenzel RP. Hospital stay and mortality attributed to nosocomial enterococcal bacteremia: A controlled study. *Am J Infect Control* 1989;17:323-9.
39. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia. *Ann Intern Med* 1989;110:9-16.
40. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Hospital-acquired candidemia: The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
41. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
42. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critical ill patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994;271:1598-601.
43. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Wenzel RP. Natural history and attributable morbidity and mortality of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 1996;23:1234-9.
44. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1040-7.
45. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982;307:1225-30.
46. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with a HA-1 a human monoclonal antibody against endotoxin: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
47. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991;266:1097-102.
48. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor: FC fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
49. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, Delibant (CP-0127): Results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1997;277:482-7.
50. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
51. Longini MI, Clark WS, Nyers RH, et al. Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. *Stat Med* 1989;8:831-43.
52. Myers LE, Paulson DF, Berry, et al. A time-dependent statistical model which relates current clinical status to prognosis. Application to advanced prostatic cancer. *J Chronic Dis* 1980;33:491-9.
53. Gentleman RC, Lawles JF, Lindsey JC, Yan P. Multi-state Markov models for analyzing incomplete disease history data with for HIV disease. *State Med* 1994;13:805-21.
54. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1988;27:185-90.
55. Bone RC. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.



XJORNADA ANUAL DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Del 5 al 8 de febrero del 2000
Querétaro, Qro.
Informes
Dr. Balmis núm. 148. 2º piso, Col. Doctores, CP 06726. México, DF.
Tel/fax: 5588-0295 y 5588-01-00 ext. 140 y 146.