



# Tratamiento de la infección grave en urgencias

M. S. Moya Mir, J. Gómez Moreno

SERVICIO DE URGENCIAS. CLÍNICA PUERTA DE HIERRO. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

## RESUMEN

**S**e revisa el concepto de infección grave que es todo estado de sepsis con disfunción de un órgano o con hipotensión o con signos de hipoperfusión. También se deben considerar graves las sepsis que aparecen en pacientes con enfermedades crónicas graves que pueden empeorar, las que aparecen en inmunodeprimidos y las que tienen una localización especialmente peligrosa. Se discute el tratamiento de la infección grave que incluye antibioterapia y otras medidas terapéuticas (eliminación de focos infecciosos abscesificados, tratamiento de las complicaciones cuando aparecen, tratamiento sintomático y tratamientos de dudosa eficacia como corticoides y los encaminados a disminuir la respuesta inflamatoria actuando sobre los mediadores de la inflamación). Se analizan los principios en los que debe basarse la antibioterapia de la infección grave y se dan recomendaciones de tratamiento antibiótico inicial en neumonía grave, infección urinaria complicada, infección intraabdominal, endocarditis bacteriana, infecciones de la piel y tejido subcutáneo, meningitis bacteriana y sepsis sin focalidad.

## ABSTRACT

Management of severe infection at the Emergency Department

**W**e review the concept of "severe infection" which is considered to comprise all situations of sepsis with dysfunction of one organ and/or hypotension and/or signs of hipoperfusion. Also to be considered as severe infection are those cases of sepsis occurring in patients with severe chronic diseases that may deteriorate, those occurring in immunocompromised/immunodepressed patients, and those arising at dangerous locations. The management of severe infection is discussed, including antibiotic therapy and other therapeutic measures (clearance of abscessified infection foci, management of complications when they arise, symptomatic management and other questionably effective measures such as steroid therapy or other therapies aiming at reduction of the inflammatory response by acting on inflammation mediators). The principles on which antibiotic therapy of severe infections should be based are reviewed and initial antibiotic management recommendations are put forward for severe pneumonia, complicated urinary tract infection, intraabdominal infection, bacterial endocarditis, skin and soft tissue infections, bacterial meningitis and non-focal sepsis.

## CONCEPTO DE INFECCIÓN GRAVE

Una infección grave es la que se acompaña de datos de respuesta sistémica a la infección junto a insuficiencia de un órgano o sistema<sup>1</sup>. En una gradación de gravedad se pueden establecer los escalones consensuados<sup>2</sup> para definir los estados sépticos y que aparecen en la tabla 1 y figura 1. Como pode-

mos ver, sepsis grave es aquella en la que, junto a los criterios de sepsis, aparece disfunción orgánica como insuficiencia respiratoria, cardíaca, renal o hepática, o bien existe hipotensión o signos de hipoperfusión que desaparecen con la administración de fluidos. Si no desaparecen nos encontramos ante un shock séptico que frecuentemente evoluciona hacia fracaso multiorgánico<sup>3</sup>, el cual tiene una elevada mortalidad<sup>4</sup>.

**Correspondencia:** Manuel S. Moya Mir. Servicio de Urgencias. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid

TABLA 1. Definiciones de síndromes sépticos

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** Respuesta inflamatoria sistémica a una amplia variedad de situaciones clínicas (pancreatitis, traumatismos, infección) manifestada por dos o más de las siguientes alteraciones:

- Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 ppm
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 rpm o PCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg
- Hemograma con más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, o más de 10% de cayados.

**Bacteriemia:** Presencia de bacterias en sangre.

**Sepsis:** Es el SRIS en respuesta a una infección documentada.

**Sepsis grave:** Sepsis asociada a disfunción de un órgano, a hipotensión (TAS menor de 90 mmHg o disminución igual o mayor de 40 mmHg de la basal, en ausencia de otra causa de hipotensión) o a hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria o alteración aguda de la consciencia).

**Shock séptico:** Sepsis grave que no responde a la administración de fluidos.

**Fracaso multiorgánico:** presencia de alteración aguda de la función de más de un órgano en un enfermo en el que no se puede mantener la homeostasis sin intervención médica.

Junto a este concepto de infección grave *per se*, hay otras situaciones que obligan a que el enfermo con infección deba ser considerado como si tuviese una infección grave. Esto ocurre en:

1.- Enfermos con algún tipo de inmunodepresión que hace que una infección, habitualmente banal, pueda diseminarse y convertirse en una sepsis grave u otro estadio más avanzado del síndrome séptico.

2.- Enfermos con una enfermedad crónica de base que puede agravarse por el proceso infeccioso.

3.- Infecciones en determinadas localizaciones que entrañan un riesgo especial. Así sucede en meningitis, encefalitis, botulismo, tétanos, endocarditis, peritonitis, gran parte de las pericarditis, neumonías, pielonefritis e infecciones intraabdominales localizadas. En casi todas estas afecciones existen también signos de sepsis y a veces de sepsis grave.

Estas infecciones graves pueden presentarse en dos situaciones:

a.- Enfermos ingresados en un hospital. Generalmente se trata de una infección nosocomial. Aunque la prevalencia de la infección nosocomial ha ido disminuyendo en España, en el estudio EPINE se observa que ello es debido a una disminución de las infecciones urinarias, con aumento de la infección respi-

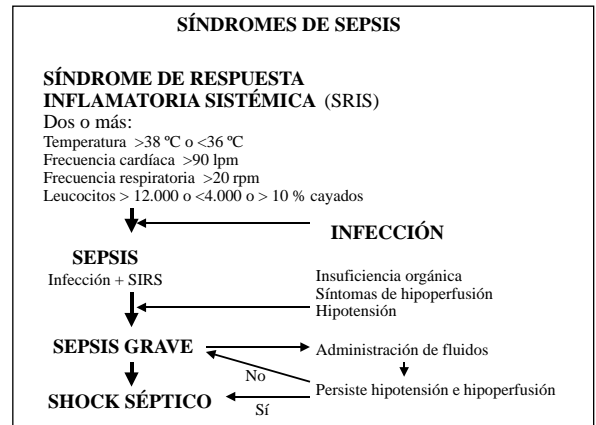


Figura 1.

toria y bacteriemia<sup>5</sup>. El manejo de estos enfermos no corre a cargo de los médicos de urgencias por lo que no vamos a detenernos en ellas aunque, a veces, estos pacientes pueden aparecer en el servicio de urgencias, al manifestarse la infección después del alta hospitalaria. Es fundamental tener en cuenta, en estas circunstancias, que *Pseudomonas* sp, otros bacilos gram-negativos y *Staphylococcus* resistentes son más frecuentes<sup>5</sup>.

b.- Enfermos con infección adquirida en la comunidad o dados de alta hospitalaria recientemente (menos de 10 días) que acuden al servicio de urgencias hospitalario, donde es necesaria una evaluación rápida de la gravedad para iniciar lo antes posible el tratamiento.

## TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN GRAVE

### Antibioterapia

El tratamiento del enfermo con infección grave se basa fundamentalmente en la antibioterapia. En urgencias ésta es casi siempre empírica<sup>6</sup> y la elección del antibiótico debe basarse en los siguientes principios<sup>17</sup>.

1.- El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible. La mortalidad de la sepsis aumenta un 10-15% cuando se retrasa el inicio de la antibioterapia adecuada<sup>8</sup>. La existencia de una disminución marcada de la consciencia en enfermos con sospecha de meningitis obliga al inicio inmediato del tratamiento antibiótico<sup>6,9</sup>.

2.- El antibiótico deber ser adecuado para el germen que más probablemente esté produciendo la infección. En este sentido hay que tener en cuenta:

a.- La sensibilidad del los gérmenes del área de donde procede el enfermo que acude al SUH. El desarrollo de los laboratorios de Microbiología extrahospitalarios en algunas áreas sanitarias hace necesaria una estrecha relación entre los



servicios hospitalarios, especialmente el de Urgencias, y estos laboratorios. Si el enfermo ha sido dado de alta hospitalaria recientemente habrá que considerar las sensibilidades y resistencias detectadas en el hospital donde ha estado ingresado, si se dispone de estos datos. La aparición de resistencia del neumococo, y en menor grado del meningococo, a betalactámicos siempre debe tenerse en cuenta en España.

b.- Los gérmenes que más frecuentemente producen la infección en la localización que presenta el paciente. En este sentido influyen múltiples factores como la edad, enfermedades previas, tratamientos concomitantes y ambiente epidemiológico del que procede el enfermo. En España los microorganismos más frecuentemente encontrados en las infecciones adquiridas en la comunidad que presentan los enfermos ingresados en hospitales aparecen en la tabla 2<sup>5</sup>.

c.- Sensibilidad a los antibióticos de los gérmenes más frecuentes en el foco infeccioso que presenta el enfermo. En relación a esto es fundamental el aspecto comentado en el punto a.- y la política antibiótica del hospital.

3.- Deben tenerse en cuenta nuestros conocimientos sobre las características y la disponibilidad de los diferentes antibióticos que podemos utilizar.

4.- El tratamiento antibiótico en enfermos con sepsis puede agravar las manifestaciones, apareciendo un shock séptico por liberarse endotoxinas, al romperse la pared celular de la que la endotoxina forma parte<sup>10</sup>. La cantidad de endotoxina liberada depende de la dosis del antibiótico y de si éste forma filamentos. Algunos antibióticos como carbapenemes, cefepima, aminoglicósidos y quinolonas inducen la formación de esferoplastos en lugar de filamentos y, por tanto, no suelen provocar shock séptico<sup>11</sup>.

5.- El tratamiento de la bacteriemia por *Pseudomonas*<sup>12</sup> o por *Klebsiella*<sup>13</sup> debe hacerse asociando un betalactámico con un aminoglicósido mejor que un único antibiótico. De cualquier forma es poco probable que en Urgencias conozcamos el agente etiológico. Por ello en el enfermo grave, con shock séptico, debe utilizarse esta asociación<sup>7,14</sup>.

6.- Cuando se trata de una infección nosocomial se ha recomendado que como cefalosporina se utilice cefepima<sup>7</sup> y debe tenerse en cuenta esta recomendación al valorar los factores de riesgo del enfermo en Urgencias.

7.- El tratamiento antibiótico, como cualquier otro tratamiento, debe individualizarse y adaptarse a las características especiales del enfermo que vamos a tratar.

Selección antibiótica en las diferentes localizaciones de la infección grave

En Urgencias la antibioterapia empírica en la infección grave ha de basarse fundamentalmente en la localización del

— TABLA 2. Gérmenes más frecuentes aislados en enfermos ingresados con infección comunitaria

Localización	Microorganismo	Nº de casos	%
Tracto urinario			
587 casos	<i>E. coli</i>	339	55,0
	Enterococos	57	9,3
	<i>Proteus mirabilis</i>	34	5,5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	4,1
Tracto respiratorio			
597 casos	<i>M. tuberculosis</i>	163	22,2
	<i>S. pneumoniae</i>	77	10,5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69	9,4
	<i>Haemophilus influenzae</i>	56	7,6
Bacteriemia			
260 casos	<i>E. coli</i>	77	23,3
	<i>S. aureus</i>	36	10,9
	Otros estafilococos	58	17,2
	Enterococo	16	4,8

foco infeccioso, para actuar según los microorganismos más frecuentemente implicados. Hay, sin embargo, más de un 15% de enfermos con sepsis grave en los que finalmente no se localiza el foco infeccioso.

**1.- Neumonía.** La infección grave más frecuentemente atendida en los servicios de urgencias es la neumonía. A diferencia de la neumonía sin criterios de gravedad en que los agentes causales más frecuentes son *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, en la neumonía que requiere ingreso el microorganismo aislado más frecuentemente es *S. pneumoniae*, seguido de bacilos gramnegativos y, en diabéticos, *Staphylococcus*. *Legionella pneumophila* se presenta en brotes epidémicos. *Pseudomonas* aparece en más del 5% de los enfermos con neumonía que requiere ingreso hospitalario<sup>15</sup> y en los que presentan datos de gravedad<sup>16</sup>. El riesgo de muerte puede predecirse adecuadamente mediante la escala de Fine<sup>17</sup>, de forma que podemos considerar graves las neumonías con Fine IV y V (tabla 3). El tratamiento debe incluir amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de tercera o cuarta generación a la que se asociará un macrólido o bien se hará monoterapia

TABLA 3. Escala de riesgo de Fine

Parámetro	Puntuación	
Edad		
Hombre	Edad en años	
Mujer	Edad en años - 10	
Procedente de residencia de ancianos	+ 10	
Comorbilidad		
Neoplasia	+ 30	
Hepatopatía	+ 20	
Insuficiencia cardíaca congestiva	+ 10	
Enfermedad cerebrovascular	+ 10	
Nefropatía	+ 10	
Hallazgos de la exploración física		
Alteración de consciencia	+ 20	
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+ 20	
Tensión arterial sistólica < 90 mmHg	+ 20	
Temperatura < 35 °C o > 40 °C	+ 15	
Frecuencia cardíaca > 125 lpm	+ 10	
Hallazgos en pruebas complementarias		
pH arterial < 7.35	+ 30	
BUN > 30 mg/dl	+ 20	
Na < 130 mmol/l	+ 20	
Glucosa > 250 mg/dl	+ 10	
Hematocrito < 30 %	+ 10	
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	
MORTALIDAD SEGÚN LA PUNTUACIÓN		
Grupo	Puntos	Mortalidad (%)
I	Sin factores de riesgo	0,1
II	< 71	0,6
III	71 - 90	0,9
IV	91- 130	9,3
V	> 130	27

con levofloxacino, si se sospecha *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* o presenta datos de gravedad (alteración de consciencia, hipotensión, acidosis, hipoxemia). En caso de gravedad inicial (shock, coagulación intravascular diseminada, meningitis asociada, necesidad de diálisis o respiración asistida) el enfermo ingresará en la Unidad de Cuidados Intensivos y se cubrirán todas las posibilidades, tratándole como se ha indicado cuando hay datos de gravedad<sup>18,19,20</sup>.

Diferentes estudios han demostrado una eficacia igual o

superior de cefepima sobre cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de la neumonía<sup>21,22,23</sup>.

**2.- Infección urinaria complicada.** Se puede asociar a sepsis grave, pero es rara la aparición de shock séptico. El germen más frecuentemente aislado es *E. coli*, seguido de otros bacilos gramnegativos. Si el enfermo ha estado hospitalizado recientemente o ha sufrido repetidas manipulaciones urinarias (cateterización, cistoscopia, instilaciones) debe tenerse presente *Pseudomonas*. El tratamiento antibiótico incluye amoxicilina-clavulánico, cefalosporina de 2ª, 3ª ó 4ª generación o una quinolona. Si se sospecha *Pseudomonas*, las opciones se reducen a ceftazidima, cefepima o quinolona a las que se puede añadir un aminoglucósido, que es necesario si existe shock séptico. Cefepima es activa frente a la mayoría de los aislamientos en infecciones urinarias<sup>24</sup> y es más eficaz que ceftazidima en la erradicación del germen en la infección urinaria nosocomial<sup>25</sup>.

**3.- Infección intraabdominal.** En las infecciones generalizadas (peritonitis) primarias el germen más frecuente es *E. coli* y el tratamiento será con cefotaxima o ceftriaxona. Cefepima es una alternativa y es de elección en caso de peritonitis asociada a diálisis peritoneal<sup>26</sup>, pudiendo administrarse por el catéter peritoneal. En peritonitis secundarias los gérmenes a considerar siempre son *E. coli* y anaerobios, especialmente *Bacteroides fragilis*, siendo el tratamiento con amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de 3ª ó 4ª generación más metronidazol o bien piperacilina-tazobactam o imipenem en monoterapia. En infecciones localizadas el tratamiento variará según la localización: en abscesos, la etiología será muy parecida a la peritonitis secundaria y el tratamiento el mismo; en infecciones de vía biliar puede utilizarse amoxicilina-clavulánico, cefalosporina de 3ª generación, cefepima o piperacilina-tazobactam. Si la colangitis sigue a una endoscopia de vía biliar o colangiografía retrógrada debe optarse por cefepima o piperacilina-tazobactam<sup>14</sup>. Cefepima se ha mostrado tan efectiva como cefotaxima en el tratamiento de la infección ginecológica<sup>27</sup> y, asociada a metronidazol, superior a imipenem en infecciones intraabdominales complicadas<sup>28</sup>.

**4.- Endocarditis bacteriana.** El microorganismo causal más frecuente es *Streptococcus* grupo *viridans*. En adictos a drogas por vía parenteral es *Staphylococcus aureus*. En endocarditis precoz sobre prótesis valvular es el estafilococo coagulasa negativo, seguido de *S. aureus* y bacilos gramnegativos. El tratamiento inicial, en este último caso, debe incluir vancomicina, gentamicina y ceftazidima o cefepima.

**5.- Algunas infecciones de la piel y tejido subcutáneo** se acompañan de sepsis. Es así especialmente en el síndrome del



Figura 2.

shock tóxico estreptocócico y, menos frecuentemente, en la fascitis necrotizante por *Clostridium perfringens* o polimicrobiana. Las infecciones cutáneas por *S. aureus* (heridas infectadas, foliulitis, celulitis) pueden dar lugar a bacteriemia y sepsis grave. Un cuadro especialmente grave es el síndrome del shock tóxico estafilocócico. El tratamiento dependerá del cuadro cutáneo inicial, pero la asociación vancomicina y piperacilina-tazobactam es adecuada en casos graves hasta conocer el agente causal<sup>17</sup>. Cefepima es superior a ceftazidima en el tratamiento de la infección de piel que requiere ingreso hospitalario<sup>29</sup>.

**6.- Meningitis bacteriana.** En esta situación los microorganismos que deben tenerse en cuenta son *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *Listeria monocytogenes* y *E. coli*. El tratamiento inicial será con cefotaxima o ceftriaxona a la que se recomienda asociar vancomicina y opcionalmente ampicilina (si se sospecha *Listeria* o enterococo). Si la meningitis es postquirúrgica o asociada a válvula de derivación de LCR se utilizará, como cefalosporina, cefepima<sup>14</sup>. En niños con meningitis, cefepima tiene la misma eficacia que ceftazidima<sup>30</sup>.

**7.- Sepsis sin focalidad.** Si no existe focalidad infecciosa, la sepsis debe ser tratada con una cefalosporina de 3ª o 4ª generación o piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem. No es necesario asociar un aminoglucósido salvo que el enfermo esté en shock séptico o neutropénico. Cefepima es, al menos, tan eficaz como ceftazidima en estas situaciones<sup>31,32</sup>.

#### Otras medidas terapéuticas

En el tratamiento de las infecciones graves, además de la antibioterapia, es necesario prestar atención a otros aspectos que pueden ser, a veces, más importantes que los antibióticos.

**1.- Eliminación de focos infecciosos abscesificados.** El viejo aforismo "*ubi pus evacua*". sigue vigente. En los absce-

sos fácilmente accesibles, fundamentalmente subcutáneos, el drenaje quirúrgico debe hacerse lo antes posible. En abscesos intraabdominales la intervención quirúrgica está siendo sustituida por la punción-aspiración, cuando ésta es posible técnicamente. De esta forma se evita el trauma quirúrgico con unos índices de curación semejantes, aunque las estancias hospitalarias son más prolongadas con la punción-aspiración<sup>33,34</sup>. En los abscesos pulmonares el drenaje postural es una forma incruenta de evacuación. En endocarditis puede ser necesaria la cirugía con extirpación de la válvula afecta, lo cual es casi la norma cuando la infección está producida por *Candida* spp o aparece sobre prótesis, siendo este principio aplicable a la práctica totalidad de las prótesis (articulares, válvulas de derivación ventricular, catéteres, etc).

**2.- Tratamiento de las complicaciones,** cuando aparecen. Ya hemos indicado que la existencia de hipotensión o datos de insuficiencia de un órgano o sistema convierten una infección en grave. Por ello hay que iniciar las medidas necesarias para tratar la insuficiencia respiratoria, cardíaca, hepática o renal. La hipotensión se trata inicialmente con administración de fluidos y, si no hay respuesta, es necesario recurrir a fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina, dobutamina)<sup>35</sup>. Cualquier complicación derivada de la localización especial o del agravamiento de la enfermedad crónica previa deberá ser tratada inmediatamente. Así la aparición de un derrame pleural en una neumonía obliga a realizar una toracocentesis y, si se trata de un empiema, a colocar un tubo de tórax, o un diabético puede presentar una descompensación (situación hiperosmolar, cetoacidosis) que hace necesario completar el tratamiento incluyendo este aspecto, que puede convertirse en el protagonista de la actuación médica.

**3.- Tratamiento sintomático.** La fiebre es una manifestación frecuente que necesita tratamiento "*per se*" en determinadas ocasiones (aparición de complicaciones, hiperpirexia, afectación grave del estado general, edades extremas de la vida, embarazo). Si hay que descender la temperatura se iniciarán medidas físicas (baños de agua tibia con masaje de la piel, sumersión en agua helada o manta de hipotermia en la hiperpirexia) y al mismo tiempo se inicia tratamiento con antitérmicos, como paracetamol, 500 mg cada 6 horas, que debe quedar pautado y no indicarlo a demanda, "si hay fiebre". Paracetamol puede servir también como analgésico, pero, en caso necesario, se puede recurrir a analgésicos más potentes y cualquier otra medida sintomática, mientras el antibiótico hace efecto, lo cual puede tardar 48-72 horas.

**4.- Antitoxinas.** En algunas infecciones la única medida terapéutica realmente eficaz es la utilización de antitoxinas como ocurre en difteria, botulismo o tétanos en las que la sola sospecha de esta posibilidad justifica la utilización inmediata de la antitoxina específica.

### 5.- Tratamientos de dudosa eficacia.

- Los corticoesteroides en dosis altas fueron recomendados en el tratamiento del shock séptico por gramnegativos, pero hoy hay suficiente evidencia contra su uso en esta situación<sup>36</sup>. Las recomendaciones (grado A o B, con un nivel de evidencia I o II) se reducen a pericarditis y meningitis tuberculosa, tétanos, meningitis por *Haemophilus influenzae* en niños y a algunas infecciones no bacterianas como neumonía por *Pneumocystis carinii*, crup o aspergilosis broncopulmonar alérgica<sup>37</sup>.

- En sepsis grave se han utilizado sustancias inhibitoras o anticuerpos monoclonales frente a determinados mediadores del proceso inflamatorio e inmunoglobulinas intravenosas. Su uso es controvertido<sup>38</sup> y, por ahora, no recomendado<sup>39</sup>. Los recientes resultados del estudio PROWESS parecen recomendar la drotecogina alfa activada (proteína C activada recombinante) en la sepsis grave<sup>40</sup>. Recientemente Wheeler y Bernard<sup>41</sup> propusieron una gradación de actuaciones terapéuticas en la sepsis grave: 1. en enfermos de alto riesgo debe prevenirse con antibióticos profilácticos y estimulantes inmunológicos; 2. cuando la infección

aparece hay que iniciar el tratamiento con antibióticos y antitoxina; 3. si hay síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con la infección se añadirán inhibidores de la coagulación y antioxidantes; 4. en caso de shock séptico se añadirá al tratamiento citoquinas antiinflamatorias (IL-6 e IL-10) y antagonistas de las citoquinas inflamatorias que son IL-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (figura 2). En este sentido es interesante la asociación encontrada entre la existencia de alelo TNF2 en el genoma y una mayor susceptibilidad a sufrir shock séptico y mayor mortalidad del mismo<sup>42</sup>. Esto ha sugerido que las personas que tengan este alelo deberían recibir un tratamiento agresivo, con todos los medios disponibles, en caso de presentar una sepsis, para así evitar la evolución a shock séptico y muerte<sup>43</sup>.

- Transfusión de granulocitos (factor estimulador de colonias de granulocitos) en infecciones bacterianas o micóticas graves en enfermos con neutropenia o con trastornos de la función de los neutrófilos. No hay suficiente evidencia para recomendar su utilización rutinaria y podría hacerse, de forma experimental, en pacientes en los que su vida corre serio peligro<sup>44,45</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Álvarez Lerma F, Cerdá E. Utilidad de cefepima en el tratamiento de las infecciones graves en pacientes hospitalizados. Rev Esp Quimioterap 1996;9 (supl 1):53-64.
- 2- American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-75.
- 3- 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.
- 4- Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. JAMA 1994;271:226-33.
- 5- Vaqué J, Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE 1990-1997. Madrid. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 1998.
- 6- Talan DA. Infectious diseases. Issues in the emergency department. Clin Inf Dis 1996;23:1-14.
- 7- Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. Crit Care Clin 2000;16:215-31.
- 8- Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteriemic sepsis; a dynamic analysis of UCI patients. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:684-93.
- 9- Laguna del Estal P. Síndrome meningéico agudo. En Moya Mir MS, editor Guías de actuación en urgencias. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. 1999;10-14.
- 10- Horn DL, Opal SM, Lomastro E. Antibiotics, cytokines, and endotoxin: a complex and evolving relationship in gram-negative sepsis. Scand J Infect Dis Suppl 1966;101:9-13.
- 11- Periti P, Mazzei T. New criteria for selecting the proper antimicrobial chemotherapy for severe sepsis and septic shock. Int J Antimicrob Agents 1999;2: 97-105.
- 12- Hilf M, Yu V, Sharp J, Zuravieff JJ, Korvick JA, Meder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989;87:540-6.
- 13- Korvick J, Bryan C, Farber B, Beam TR Jr, Schenfeld L, Muder RR, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteriemia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2639-44.
- 14- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía terapéutica antimicrobiana. Undécima edición. Masson. Barcelona. 2001.
- 15- Moya Mir MS, Jiménez Murillo L, Mensa Pueyo J, Álvarez Bravo J y Grupo para el estudio de la neumonía que requiere ingreso. Neumonía que requiere ingreso. Análisis de 582 casos atendidos en Servicios de Urgencias españoles. Emergencias 2001;13:160-8.
- 16- Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Factors and follow epidemiology. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:923-9.
- 17- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Ha-



- nusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1997;336:243-50.
- 18-** Dorca J, Bello S, Blanquer J, de Celis R, Molinos L, Torres A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 1997;33:240-6.
- 19-** Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial en la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioter* 1998;11:255-61.
- 20-** Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. A report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. *Arch Intern Med* 2000;160:1399-408.
- 21-** Zervos M, Nelson M. Cefepime versus ceftriaxone for empiric treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Cefepime Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:729-33.
- 22-** Grossman RF, Campbell DA, Landis SJ, Garber GE, Murray G, Stiver HG, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:549-54.
- 23-** Bonfitto P, Lamorgese V, De Vietro T, Malerba M, Rizzello L, Scoditti S, et al. Randomized trial of cefepime and ceftazidime for treatment of community-acquired pneumonia. *J Chemother* 1999;11:273-7.
- 24-** Gobernado M. Cefepima e infecciones urinarias complicadas. *Rev Esp Quimioter* 1996;9 (Supl 1):39-43.
- 25-** Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infection: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med* 1996;100 (6A):76S-82S.
- 26-** Li PK, Ip M, Law MC, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 2000;20:232-4.
- 27-** Gel'fand EB, Belotserkovskii BZ, Aleskseeva EA, Tsedenzhapov ET, Karabak VI, Gel'fand BR. The efficacy of cefepime in the treatment of abdominal sepsis in surgical patients. *Antibiot Khimioter* 1999;44:17-22.
- 28-** Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkim JS, Yang JY, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intraabdominal Infection Study Group. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
- 29-** Gentry LO, Rodríguez Gómez G. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for the treatment of skin, surgical wound and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2371-4.
- 30-** Saez-Llorens X, Castano E, García R, Baez C, Pérez M, Tejeira F, et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937-40.
- 31-** Kieft H, Hoepelman AI, Rozenberg-Arska M, Branger JM, Voskuil JM, Gers AB, et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:415-21.
- 32-** Schrank JH Jr, Kelly JW, McAllister CK. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of hospitalized patients with gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* 1995;20:56-8.
- 33-** Olak J, Christou NV, Stein LA, Casola G, Meakins JL. Operative vs percutaneous drainage of intraabdominal abscesses: comparison of morbidity and mortality. *Arch Surg* 1986;121:141-6.
- 34-** Bertel CK, vanHeerden JA, Sheedy PFI. Treatment of pyogenic hepatic abscesses. Surgical vs percutaneous drainage. *Arch Surg* 1986;121:329-36.
- 35-** Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP. Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:233-49.
- 36-** Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Eng J Med* 1987;317:659-65.
- 37-** McGowan JE Jr, Chesney PJ, Crossley KB, LaForce FM. Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. *J Infect Dis* 1992;165:1-13.
- 38-** Munford RS. Sepsis and septic shock. En Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition. New York: MacGraw-Hill. 2001;799-804.
- 39-** Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Tratamiento del shock séptico. En Net A, Quintana E, Infecciones en el paciente crítico. Barcelona. Springer-Verlag Ibérica. 1997:222-46.
- 40-** Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainant JF, López-Rodríguez A, Steingrub JS, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. Early release article. *N Eng J Med* 2001;344:699-709.
- 41-** Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 1999;340:207-14.
- 42-** Mira JP, Cariou, Grall F, Declaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of NF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. A multicenter study. *JAMA* 1999;282:561-8.
- 43-** Kumar A, Short J, Parrillo JE. Genetic factors in septic shock. *JAMA* 1999;282:579-81.
- 44-** Strauss RG. Clinical perspectives of granulocyte transfusions: efficacy to date. *J Clin Apheresis* 1995;10:114-8.
- 45-** Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:321-8.