



Análisis de supervivencia en pacientes con choque séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos

José Ramón Mena-Ramírez¹
José Valdez-Euan²
Carlos J Castro-Sansores¹
Germán Martínez-Díaz¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

² Coordinador de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad la sepsis, la sepsis severa y el choque séptico son un importante problema de salud en todo el mundo. En la mayor parte de los estudios en materia de sepsis que se han realizado en México no se describen las características clínico-epidemiológicas.

Objetivos: identificar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos por choque séptico y detectar los factores de riesgo que influyen en la mortalidad.

Material y método: estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, efectuado de enero 2010 a diciembre de 2012.

Resultados: se incluyeron 186 casos. Se reportaron comorbilidades en 68.3%. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2, seguida por la hipertensión arterial y la insuficiencia renal. El foco abdominal fue el observado con más frecuencia, seguido por el urológico y el pulmonar. La mortalidad global fue de 41.4%. Las variables que repercutieron en la mortalidad fueron: tener más de una comorbilidad ($p = 0.009$), insuficiencia renal crónica ($p = 0.002$), escala APACHE al ingreso ($p = 0.001$), escala SOFA al ingreso ($p = 0.000$), eficacia del tratamiento empírico ($p = 0.000$) y requerimiento de dos o más vasopresores al ingreso ($p = 0.000$).

Conclusiones: el choque séptico continúa causando elevada mortalidad, por lo que es importante identificar los factores de riesgo modificables a fin de intervenir de manera temprana.

Palabras clave: choque séptico, mortalidad, supervivencia.

Survival Analysis of Septic Shock Patients Admitted in an Intensive Care Unit

ABSTRACT

Background: Sepsis, severe sepsis and septic shock are currently an important worldwide health issue. In most of the Studies done in Mexico clinical and epidemiological characteristics of patients are not described.

Recibido: 29 de enero 2014

Aceptado: 14 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Carlos J Castro Sansores
Av. Itzaes 498
97000 Mérida, Yucatán, México
drcastromed@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mena-Ramírez JR, Valdez-Euan J, Castro-Sansores CJ, Martínez-Díaz G. Análisis de supervivencia en pacientes con choque séptico en una Unidad de Cuidados Intensivos. Med Int Méx 2014;30:399-406.

Objectives: To identify the main clinical and epidemiological characteristics of patients with septic shock and to detect the risk factors influencing on mortality.

Material and method: An observational, analytic, longitudinal and retrospective study was done with patients with septic shock attended at Intensive Care Unit of Regional General Hospital Ignacio García Téllez, Mexico, from 2012 to 2012.

Results: A total of 186 cases were included. Comorbidities were reported in 68.3% of cases. The most frequent comorbidity observed was diabetes mellitus 2, followed by high blood pressure, chronic renal failure and cardiac disease. Abdominal origin was the most common, followed by urologic and pulmonary. Global mortality was of 41%. Variables that had effect on mortality were the presence of more than one comorbidity ($p = 0.009$), chronic renal failure ($p = 0.002$), APACHE II at admission ($p = 0.001$), SOFA at admission ($p = 0.000$), success of empiric treatment ($p = 0.000$) and double vasopressor requirement ($p = 0.000$).

Conclusions: Septic shock represents an important entity in Intensive Care Unit and has an elevated mortality, thereby identifying risk factor is important in order to intervene as early as possible.

Key words: septic shock, outcome, mortality.

ANTECEDENTES

Actualmente la sepsis, la sepsis severa y el choque séptico son un importante problema de salud en todo el mundo. Sólo en Estados Unidos se detectan 750,000 nuevos casos por año y es la principal causa de muerte no cardíaca en las unidades de cuidados intensivos y la tercera causa de muerte en la población general, superada por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.¹ A pesar de los marcados esfuerzos en el cuidado de estos pacientes, la tasa de mortalidad varía entre 28 y 50%;² sin embargo, la mortalidad reportada en diversos estudios epidemiológicos aún es muy variada, por lo que no se conoce realmente la tasa de mortalidad específica de esta entidad.²⁻⁵

En México el primer estudio epidemiológico oficial acerca de este tema se realizó en 2009. En este último se encuestaron 135 unidades de

cuidados intensivos de hospitales públicos y privados de 24 estados de la República Mexicana y se analizó la incidencia, los costos y la mortalidad causada por sepsis, además de los recursos y equipamiento de las unidades de cuidados intensivos, así como el conocimiento y apego a la Campaña Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*). De acuerdo con los resultados obtenidos, la sepsis representó 27.3% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos mexicanas, lo que coincide con los resultados obtenidos del estudio colaborativo europeo SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Patients*) realizado en 2006, en el que la sepsis representó 30% de los ingresos de las unidades de cuidados intensivos europeas. La mortalidad asociada fue de 30%, lo que coincide con lo señalado en múltiples estudios epidemiológicos; sin embargo, llamó la atención que cuando se compararon los resultados obtenidos para cada



unidad de cuidados intensivos en particular, se encontró gran variabilidad en la tasa de mortalidad, que iba de 20 a 80%. A pesar de que no queda claro cuál es la causa de esta amplia variabilidad, se cree que se debe a la heterogeneidad de los grupos estudiados, los recursos con los que se dispuso el tratamiento en las distintas unidades de cuidados intensivos y el apego de los médicos a las guías clínicas establecidas.⁵

En la mayor parte de los estudios en materia de sepsis que se han realizado en México no se describen características clínico-epidemiológicas importantes, lo que refleja la falta de información del perfil del paciente séptico en las unidades de cuidados intensivos de nuestro medio.

Por lo anterior, el objetivo de este artículo es reconocer, analizar, actualizar y reportar las características clínico-epidemiológicas del choque séptico y buscar los factores asociados con mortalidad en pacientes con choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo de pacientes ingresados con diagnóstico de choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional núm. 1 Ignacio García Téllez, IMSS, efectuado de enero 2010 a diciembre de 2012.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del citado hospital con diagnóstico de choque séptico, estar registrado en la base de datos junto con las variables de interés y con expediente clínico localizado en el archivo general del hospital, que debía contener un resumen clínico de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos, que registró las variables de interés referentes al evento de estudio. Se excluyeron los pacientes sin diagnóstico confirmado de choque séptico y pacientes con diagnóstico de choque mixto, sepsis o sepsis

grave. No se tomaron en cuenta los pacientes en quienes no fue posible la localización de su expediente clínico en el archivo del hospital o que tenían información incompleta.

Se realizó una tabla electrónica de recopilación de datos en la que se registraron todas las variables de interés en el estudio. Los casos se tomaron a partir de la información registrada en la base de datos de la Unidad de Cuidados Intensivos y, a partir de ésta, se capturaron los casos y las variables de interés en la tabla de recolección de datos, posteriormente se procedió a la búsqueda del expediente clínico de cada paciente en el archivo del Hospital y se registraron las variables de interés. Al terminar la recolección de todos los casos incluidos se verificó que los datos estuvieran completos y se excluyeron los casos en los que no se encontró información completa, posteriormente se integró toda la información para su procesamiento y análisis.

Para el elemento descriptivo del estudio se obtuvieron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas; las variables cualitativas se expresaron en proporciones de sus categorías respectivas. Lo anterior se muestra a manera de cuadros o figuras, según corresponda la variable de interés. Para el elemento analítico del estudio se llevó a cabo un análisis de supervivencia anual con el método de Kaplan-Meier para la variable de tiempo de muerte o recuperación, posteriormente se compararon los años mediante la prueba de log-rank. Mediante la prueba de regresión de Cox se identificaron las variables estadísticamente significativas para la supervivencia.

RESULTADOS

Se incluyeron 186 casos, 105 de ellos eran del sexo masculino. Las edades variaron de 19 a 91 años, con media de 59.4 y desviación estándar de 16.6. Se reportaron comorbilidades

en 127 (68.3%) pacientes: 77 (41.4%) tenían una comorbilidad y 50 (26.9%) más de una comorbilidad. En 59 pacientes (31.7%) no hubo comorbilidades. La comorbilidad más frecuente fue la diabetes mellitus tipo 2 (37.6%) seguida por hipertensión arterial sistémica (32.7%), insuficiencia renal crónica (13.9%), cardiopatías (5.9%) y otras comorbilidades en conjunto (8.1%). Los días de estancia hospitalaria previos al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos variaron de 1 a 30 días, con media de 6.44 y desviación estándar de 5.1. De los 186 casos, 99 (53.2%) tenían antecedente quirúrgico relacionado con el motivo de ingreso.

De los casos, 108 (58%) se consideraron infecciones nosocomiales y 78 (42%) infecciones comunitarias. Los focos infecciosos primarios se agruparon en siete categorías. El foco abdominal fue el más frecuente (38.2%), seguido por el urológico (25.3%), pulmonar (23.1%), de tejidos blandos (6.5%), oculto (3.2%), pélvico (2.2) y articular (1.6%).

La puntuación de la escala APACHE al ingreso varió de 2 a 46 puntos, con media de 20.5 y desviación estándar de 8.8. La puntuación de la escala SOFA varió de 0 a 27 puntos, con media de 9.65 y desviación estándar de 5.1. La eficacia del tratamiento empírico se observó en 55% de los casos y ocurrió fracaso del mismo en 45%. Se requirió la administración de dos o más vasopresores al ingreso en 51% de los casos, el 49% restante requirió uno o menos al ingreso de la Unidad de Cuidados Intensivos. El número total de esquemas antibióticos administrados a los pacientes varió de 1 a 5, con media de 2.1 y desviación estándar de 2.8 (Cuadro 1).

La mortalidad global del grupo en estudio fue de 41.4%. Durante 2010 la mortalidad fue de 41.3%, en 2011 de 38.8% y en 2012 de 44.6%. En la Figura 1 se representa la supervivencia a 30 días de los casos divididos por año. Se pue-

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados, $n = 186$

Variable	Pacientes Núm (%)
Género	
Femenino	81 (43.5)
Masculino	105 (56.5)
Edad	
< 50 años	51 (27.4)
> 50 años	135 (72.6)
Comorbilidades	
Ninguna	59 (31.7)
Una	77 (41.4)
Más de una	50 (26.9)
Origen	
Comunitario	78 (42)
Nosocomial	108 (58)
Intervención quirúrgica	
Sí	99 (53.2)
No	87 (46.8)
Escala APACHE	
< 19	80 (43)
> 20	106 (57)
Escala SOFA	
<12	120 (64.5)
>13	66 (35.5)
Eficacia del tratamiento empírico	
Sí	102 (55)
No	84 (45)
Administración de dos vasopresores	
Sí	95 (51)
No	91 (49)
Días de ventilación mecánica	
1-12	103 (55.4)
13-23	58 (31.2)
> 24	25 (13.4)

de observar que en cada año existe un patrón común en el que la supervivencia disminuye gradualmente a medida que transcurre el tiempo. El tiempo medio de supervivencia fue de 16.6 días. En 2010 el tiempo medio fue de 17.3 días, en 2011 de 18.11 días y en 2012 de 14.13 días. Al comparar mediante la prueba de log-rank no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en los distintos años estudiados ($p = 0.795$), ni se encontraron diferencias significa-

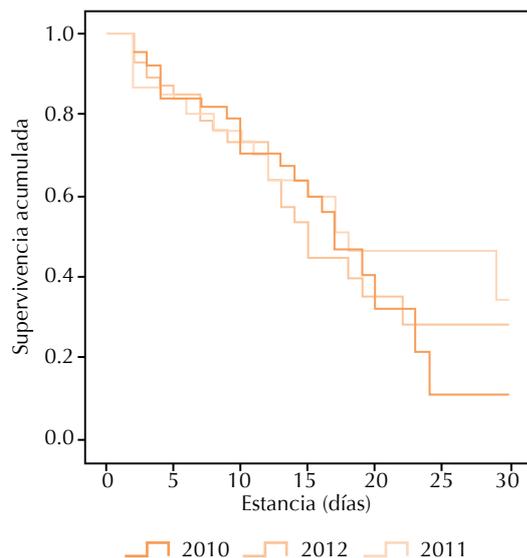


Figura 1. Supervivencia actuarial en días según el año de acuerdo con el modelo de Kaplan-Meier.

tivas en los tiempos de supervivencia para cada año ($p = 0.906$).

Se realizó un modelo de regresión de Cox que incluyó todas las variables, las siguientes fueron estadísticamente significativas para el efecto en la supervivencia: número de comorbilidades, puntuación APACHE y SOFA al ingreso, eficacia del tratamiento empírico, días de ventilación mecánica y administración de dos o más vasopresores al ingreso (Cuadro 2).

Cuadro 2. Variables que repercutieron significativamente en la supervivencia

Variable	Razón de momios	IC	p
Más de una comorbilidad	1.129	1.025-1.804	0.009
Insuficiencia renal crónica	1.768	1.009-1.440	0.002
Escala APACHE > 20	1.592	1.256-2.583	0.035
Escala SOFA > 12	1.729	1.357-2.551	0.044
Fracaso terapéutico empírico	1.413	1-190-2.001	0.003
13-24 días de ventilación mecánica	14.585	2.95-638.4	0.033
Más de 24 días de ventilación mecánica	15.56	3.65-415.2	0.009
Administración de dos o más vasopresores al ingreso	1.47	1.23-2.061	0.003

DISCUSIÓN

La proporción de ingresos que representó el choque séptico a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional Ignacio García Téllez fue de 16.4%, cifra ligeramente inferior a la reportada en el estudio multicéntrico más grande realizado en México en 2009, en el que se encontró que la enfermedad séptica representó 27.3%. En otros estudios multicéntricos realizados en unidades de cuidados intensivos europeas se han reportado proporciones similares a 30 y 27.1%.^{6,7} Es posible que la diferencia en las proporciones observadas pudiera atribuirse a la disponibilidad variable de camas en la unidad de cuidados intensivos en donde se realizó el estudio, muchos pacientes con este padecimiento son atendidos en sala general.

La mortalidad por choque séptico observada en este estudio fue de 41.4%, en la bibliografía se reportan cifras de mortalidad de 30 a 80%.^{1,2,4,5} El perfil de supervivencia observado en los distintos años de estudio siguió un patrón similar: alcanzó 75% a los 11 días, 50% a los 15 días y 25% a los 23 días. No se encontró diferencia entre los patrones de supervivencia de los años estudiados.

La media de edad en la población estudiada fue de 59.4 años, que es comparable con la de otros estudios. Se han reportado investigaciones en las que se ha hallado una relación entre

mortalidad y edad; sin embargo, en la población estudiada no se observó tal asociación.^{2,4,6,7} En cuanto a la distribución por sexo, la sepsis tuvo ligero predominio en el masculino (56.5%) y no se encontró una relación significativa entre el sexo y la mortalidad, similar a lo observado en múltiples estudios.^{4,8}

Existen pocos estudios que pongan en evidencia la relación entre las comorbilidades en los pacientes con choque séptico y la mortalidad,^{2,5,9} en el análisis efectuado en este estudio encontramos que la existencia de más de una comorbilidad de cualquier índole (metabólica, cardiológica, etc.) se asocia con disminución en la supervivencia. Esta asociación se hizo más importante cuando se relacionaron comorbilidades específicas con la supervivencia, específicamente la insuficiencia renal crónica. En el caso de otras comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cardiopatías, no se estableció una relación significativa entre su existencia y la supervivencia.

El foco infeccioso primario observado con más frecuencia en el estudio fue el abdominal (38.2%), lo que coincide con el estudio multicéntrico más extenso realizado en el país, en donde se encontró que la frecuencia de sepsis de origen abdominal fue de 47% seguida por el foco pulmonar con 33%, lo que no concuerda con lo observado en nuestro estudio, en donde observamos una frecuencia de sepsis de origen urológico (25.3%) ligeramente mayor a la frecuencia de sepsis de origen pulmonar (23.1%). Sin embargo, en las series más extensas realizadas en Europa y Estados Unidos se observó que el sitio de infección primario más frecuente es el pulmonar,^{2,6} esta variación pudiera deberse, en parte, a la diferencia en los factores de riesgo poblacionales, las diferencias en las condiciones higiénicas intra y extrahospitalarias, así como diferencias en las comorbilidades de los pacientes. En múltiples estudios se ha intentado relacionar

un sitio infeccioso con la supervivencia, con resultados contradictorios, algunos estudios reportan mayor riesgo con los focos pulmonares, abdominales o urológicos.^{8,10} En el grupo estudiado no se encontró esa asociación; tampoco se encontró relación entre el antecedente quirúrgico y la supervivencia.

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Regional Ignacio García Téllez se observó una proporción ligeramente mayor de las infecciones nosocomiales sobre las adquiridas en la comunidad y, a pesar de que existen estudios que sugieren una relación significativa entre el aumento de la mortalidad y la adquisición nosocomial de las infecciones, en este estudio no se encontró esa asociación.¹⁰⁻¹²

Algunos estudios han encontrado que la escala APACHE II es buena predictora de mortalidad;^{13,14} sin embargo, también hay estudios en los que no se ha encontrado esa asociación;¹⁵ en este estudio se observó una relación entre mortalidad y una puntuación de APACHE II mayor a 20 al ingreso. De igual manera, la escala SOFA se describe en la bibliografía como buena predictora de mortalidad en los pacientes sépticos; en la población estudiada se encontró relación entre la supervivencia y puntuación mayor a 12 al ingreso. Ambas observaciones son importantes, porque aunque no son variables modificables, podrían utilizarse como pautas objetivas para establecer prioridades en la atención de los pacientes con choque séptico.

Se ha reportado que la eficacia del tratamiento empírico modifica la supervivencia de los pacientes sépticos, esto es relevante porque es una de las variables modificables al momento del ingreso de los pacientes; sin embargo, es importante reconocer que no hay estudios disponibles que reporten la epidemiología microbiológica de los pacientes sépticos en México, lo que es necesario porque la elección del tratamiento



empírico debe basarse en el conocimiento de los agentes patógenos epidemiológicamente más frecuentes en nuestra población. La escasez de este tipo de datos pudiera deberse a la falta de recursos para realizar los cultivos en todos los pacientes, la negatividad de éstos debido a la exposición antimicrobiana previa al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y a otros factores no identificados. En la población estudiada, el fracaso del tratamiento empírico fue una de las variables que más repercutió en la disminución de la supervivencia de los pacientes, lo que indica que probablemente pudieran estar eligiendo tratamientos empíricos inadecuados para las poblaciones en nuestro medio.^{9,10,15}

En el análisis realizado se observó un efecto estadísticamente significativo en cuanto a la disminución de la supervivencia y los días de requerimiento de ventilación mecánica. Estas asociaciones mostraron las razones de momios más grandes, así como los intervalos de confianza más amplios del estudio, por lo que es difícil interpretar el riesgo real que implica la cantidad de días de requerimiento de ventilación mecánica en los pacientes con choque séptico.^{8,16}

La administración de dosis altas de vasopresores y el requerimiento de múltiples fármacos con distintos mecanismos de acción son factores de riesgo conocidos que disminuyen la supervivencia de los pacientes sépticos. En el estudio realizado se observó una influencia estadísticamente significativa del requerimiento de más de dos vasopresores al ingreso con la supervivencia de los pacientes con choque séptico; esta variable no es modificable porque el ajuste de la dosis y la cantidad de vasopresores administrados dependen de la respuesta clínica y fisiológica de cada paciente, por lo que esta observación debe interpretarse con cautela y no justifica la restricción de estos recursos ante su necesidad.^{1,3,9,13,17-20}

La principal limitante del estudio es no contar con los datos microbiológicos de los pacientes en el análisis de supervivencia. Estos datos son difíciles de obtener por distintos factores, entre los que destacan la administración previa de antibióticos con el consiguiente sesgo de los medios de cultivo, la falta de infraestructura para realizar estos estudios en todos los pacientes, así como las limitaciones propias del procedimiento. Debieran diseñarse estudios prospectivos que tomen en cuenta estos datos a fin de aportar información del papel de la microbiología de la infección en la supervivencia de los pacientes sépticos de nuestro medio. Sería interesante realizar un estudio comparativo entre los pacientes con sepsis atendidos en piso hospitalario y los atendidos en unidades de cuidados intensivos a fin de observar si los patrones de supervivencia, la mortalidad y las características clínico-epidemiológicas son similares.

CONCLUSIÓN

El choque séptico continúa siendo una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad y las características clínico-epidemiológicas del grupo estudiado son similares a las observadas en el resto del país. Faltan estudios que describan la epidemiología microbiológica de la sepsis en nuestras poblaciones. Es importante conocer los factores asociados con la mortalidad a fin de realizar intervenciones tempranas y oportunas para mejorar el perfil de supervivencia de los pacientes sépticos.

REFERENCIAS

1. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernandez G, et al. Prevalence of severe sepsis in Intensive Care Units. A national multicentric study. *Rev Méd Chile* 2007;135:620-630.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-1310.

3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655.
4. Pared J, Aguilera L, Imbert L. Sepsis severa y shock séptico: análisis de las características epidemiológicas en una unidad de terapia intensiva. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* 2006;156:6-9.
5. Carrillo R, Carrillo J, Carrillo L. Estudio epidemiológico de las unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprug CL. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-353.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-2338.
8. Buisson C, Meshaka P, Piton P, Vallet B. Episepsis: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-588.
9. Lizaso D, Aguilera K, Correa M, Yantorno M, et al. Epidemiología y factores de riesgo de mortalidad de las bacteriemias intrahospitalarias por bacilos gramnegativos. *Rev Chil Infect* 2008;25:368-373.
10. Ruiz JA, Noguero A, Pizarro J, Méndez F, et al. Estudio comparativo de los factores de riesgo y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:435-442.
11. Ocampo M, Lugo C, Cordero L, Blanco G. Caracterización epidemiológica de la sepsis en el Hospital General de San Cristóbal de Las Casas. *CENIC* 2010;41:1-10.
12. Briceño I. Sepsis; etiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Medicrit* 2005;2:203-213.
13. Teres D, Lemeshow S. Using severity measures to describe high performance intensive care units. *Crit Care Clin* 1993;9:543-554.
14. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, et al. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2003;7:R117-R122.
15. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998;26:1020-1024.
16. Sepsis in the Intensive Care Unit: etiologies, prognostic factors and mortality. *RBTI* 2008;20:2:128-134.
17. Weinstein MP, Towns ML, Quartely SM, Mirrett S, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteraemia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
18. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock *Crit Care Med* 2004;32.
19. Dougnac A, Mercado L, Cornejo R, Cariaga M y col. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Méd Chile* 2007;135:620-630.
20. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteraemia and fungemia in adults (II). Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.