

## **b. Manejo Inicial**

**Pregunta 2: En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, ¿cuál es el momento más clínicamente beneficioso para iniciar la terapia antibiótica empírica endovenosa?**

### **Conceptos previos**

Se denomina antibióticos a todo fármaco que es capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de los microorganismos sensibles a ese fármaco. Su actividad dependerá de la farmacocinética, farmacodinamia, y resistencia bacteriana. Se denomina terapia antibiótica empírica a la elección y administración de antibióticos cuando no se conoce al agente causal, pero se presume por criterio clínico cuál podría ser (16).

La sepsis y el shock séptico son entidades clínicas causadas por un agente microbiano, el cual produce tanto la respuesta inmune desregulada como el daño orgánico propios de la sepsis. Por lo tanto, al combatir al agente microbiano restablecería la homeostasis del paciente, mejoraría la perfusión tisular y se revertiría el daño orgánico. Por ello, los antibióticos son el pilar del tratamiento para combatir al agente microbiano. Los modelos teóricos de sepsis indican que es imperativo el inicio de los antibióticos en pacientes con sepsis.

### **Justificación de la pregunta**

Una vez que los pacientes han sido catalogados con sospecha o certeza de sepsis se iniciará el manejo de la patología en mención, dentro del cual la administración del antibiótico es uno de los pilares fundamentales del tratamiento.

Sin embargo, existen diferencias en la práctica clínica en relación a cuál es el momento más adecuado para la administración del antibiótico en sepsis; algunos médicos administran los antibióticos dentro de la primera hora de la sospecha o confirmación de la sepsis, mientras que otros médicos lo administran horas después del reconocimiento de la sepsis.

### **Búsqueda de revisiones sistemáticas**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía NICE (2016) (17) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron dos RS publicadas como artículos científicos: Sterling (2015) (18) y Johnston (2016) (19). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS	Observaciones
RS de la Guía NICE (2016)	5	Octubre 2015	8 observacionales	• Mortalidad	-
Sterling (2015)	8	Diciembre 2014	8 observacionales	• Mortalidad	-
Johnston (2017)	11	Febrero 2016	10 observacionales y 1 ECA	• Mortalidad Intrahospitalaria	-

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

Pregunta PICO	Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1	Pacientes con sepsis o shock séptico	Administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora / Administración de la terapia antibiótica luego de la primera hora	Mortalidad

**Resumen de la evidencia:**

Para la presente pregunta se planteó 1 desenlace crítico: muerte.

- **Muerte:**
  - Para este desenlace se contó con tres RS: de la guía NICE (2016) (17) , Sterling (2015) y de Johnston (2017). Los resultados fueron similares en dichas RS.
  - Se decidió elegir como referencia la RS de Johnston (2017), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
  - El GEG-Local no consideró necesario actualizar la RS de Johnston (2017) debido a que su búsqueda fue reciente (febrero 2016).
  - Resumen de la evidencia:
    - La RS de Johnston (2017) encontró 11 estudios, pero sólo pudo realizar el MA de 10 estudios (9 cohortes y 1 ECA), debido a que ellos fueron los que compararon la administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora vs luego de la primera hora (n = 21874). Se encontró que el odds de mortalidad de los pacientes con sepsis o shock séptico que recibieron el antibiótico antes de la primera hora de reconocida la sepsis fue 33% menor que el odds de mortalidad de los pacientes con sepsis o shock séptico que recibieron el antibiótico luego de la primera hora de reconocida la sepsis (OR = 0.67, IC 95% = 0.59 a 0.75).
    - El GEG-Local consideró importante mencionar que el MA de Sterling (2015) evaluó además si la mortalidad aumentaba por cada hora que

demoraba la administración del antibiótico; este análisis se realizó con 4 estudios observacionales que evaluaron la mortalidad en función del tiempo de administración de la terapia antibiótica; encontrando que la mortalidad aumentaba por cada hora de demora en la administración del antibiótico:

- **Mortalidad:** Teniendo como referencia haber recibido el antibiótico antes de la primera hora, la posibilidad de muerte fue incrementándose por cada hora en que se demoró la administración del antibiótico, en el grupo que recibió el antibiótico entre 1 y 2 horas (OR = 1.21, IC 95% = 0.84 a 1.72), entre 2 y 3 horas (OR = 1.42, IC 95% = 0.76 a 2.67), entre 3 y 4 horas (OR = 1.53, IC 95% = 0.72 a 3.28), entre 4 y 5 horas (OR = 1.90, IC 95% = 0.72 a 5.01), y después de las 5 horas la posibilidad de muerte fue mucho mayor (OR = 2.47, IC 95% = 0.46 a 13.36).

**Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

- Administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora en comparación con administrarla luego de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico, resultó en:
  - Menor mortalidad (calidad de la evidencia: **moderada** ver **Anexo N° 4**)
  - Los efectos adversos de administrar antibiótico no han sido evaluados en los estudios, pero teniendo en cuenta que es el mismo antibiótico que se administrará ya sea antes o después de la primera hora los efectos adversos serían similares independientemente del tiempo de su administración.
- **Conclusión:** Administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora es más beneficioso que administrarlo luego de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico (calidad de la evidencia: **moderada**)

**Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG-Local consideró que el desenlace priorizado para esta pregunta sería relevante para los pacientes.

**Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG-Local consideró que los pacientes/familiares no tendrían preferencias marcadas sobre el tiempo de administración de los antibióticos.

**Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG-Local consideró que los médicos especialistas suelen administrar los antibióticos de manera precoz, y probablemente estarían de acuerdo con iniciar la terapia antibiótica antes de la primera hora.

**Factibilidad:** El GEG-Local consideró que la administración de la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico sería factible debido los establecimientos de salud cuenta con antibióticos en farmacia, los cuales podrían estar disponibles de manera oportuna; además no requeriría de programas de entrenamiento especiales para los médicos.

**Uso de recursos:** El GEG-Local consideró que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis o shock séptico no tendría un mayor consumo de recursos que administrar la terapia antibiótica luego de la primera hora. Sin embargo, probablemente se

podrían evitar gastos innecesarios indirectos debido a un aumento de la mortalidad y comorbilidades secundarias por el retraso del inicio de la terapia antibiótica.

**Dirección y fuerza de la recomendación:**

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local, considerando que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis se asocia con menor mortalidad, decidió formular una recomendación **a favor de administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora de la sospecha de sepsis.**
- **Fuerza de la recomendación:** A pesar de que la calidad de la evidencia fue moderada el GEG-Local consideró que administrar la terapia antibiótica antes de la primera hora disminuye la mortalidad casi sin daño alguno, sería preferido por los pacientes y médicos, y además no demandaría mayor uso de recursos, por tal motivo se decidió realizar una recomendación **fuerte** al respecto.

**Justificación de puntos de buena práctica clínica:**

1. El GEG-Local consideró que en los pacientes con sospecha de sepsis es ideal la toma de hemocultivos y cultivos de otros focos para poder identificar al agente microbiano causal; sin embargo, si no hubiese los insumos necesarios en ese momento, el beneficio de esperar la toma de los cultivos para poder identificar al agente microbiano causal no supera el riesgo que tendría el paciente si hubiese una demora en la administración de la terapia antibiótica, pues perder ese tiempo aumentaría la mortalidad y las complicaciones. Por lo cual se decidió establecer un punto de BPC mencionando que la realización de los hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.
2. El GEG-Local consideró importante establecer un punto de BPC sobre la elección del o de los antibióticos, que debería dirigirse a cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis, teniendo en cuenta los factores de riesgo de resistencia bacteriana. Esta selección sería determinada empíricamente basado en el foco más probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y según el criterio clínico. Este punto también es recogido por la guía SSC (2016) (20)

**Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:**

Recomendación:

1. En pacientes con sospecha o certeza de sepsis, recomendamos iniciar la terapia antibiótica endovenosa antes de la primera hora de establecida la sospecha. **(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia: moderada)**

Puntos de buena práctica clínica:

1. Deberá realizarse al menos dos hemocultivos y cultivos de otros focos infecciosos probables. Sin embargo, esto no debe retrasar el inicio de la terapia antibiótica.
2. La terapia antibiótica empírica administrada deberá cubrir a los agentes microbianos más probables causantes de la sepsis; esto en función al foco probable de infección, probabilidad de resistencia bacteriana y el criterio clínico.