



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Antibiotiko enpirikoen erabilera sepsi larrian eta shock septikoan/ Uso de los antibióticos empíricos en la sepsis grave y el shock séptico

Egilea /Autor:

Eider Mendinueta Bernaras

Zuzendaria / Director/a:

Felix Zubia Olaskoaga

© 2017, Eider Mendinueta Bernaras

Leioa, 2017ko Martxoaren 28a / Leioa, 28 de Marzo de 2017

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

AURKIBIDEA

Sarrera	1
Lehen atala: berrikuspen bibliografikoa	5
1. Materialak eta metodoak.....	5
2. Emaitzak.....	6
2.1 Giden gomendioak.....	6
2.2 Sepsi foku ohikoenen tratamendu enpirikoa (giden arabera).....	9
2.3 Antibioterapia enpirikoaren egokitasunak hilkortasunean duen eragina bakteriemia, sepsi larri eta shock septikoan.....	11
3 Eztatbaida.....	15
Bigarren atala: kohorte ikerketa. Antibioterapia egokiak eragina ote du hilkortasunean?.....	18
1. Materialak eta metodoak.....	18
2. Emaitzak.....	19
2.1. Antibioterapiaren egokitasunak hilkortasunean duen eragina.....	20
3. Eztatbaida.....	21
Taulak.....	23

Ondorioak.....	30
Etorkizunerako lerroak.....	31
Bibliografia	32
Eranskinak.....	36

SARRERA

Antibioterapia empirikoa sepsia eta shock septikoaren tratamendurako oinarrizko zutabea da. Hasierako antibioteria empirikoaren hautaketa egokiak pazienteak bizirik irteteko duen aukeretan zuzenean eragiten duela ikusi da. Antibiotiko hori aproposa izateko, inguruko erresistentzia epidemiologikoaren eta norbanakoaren arrisku faktoreak (ospitalizazioak, erabilitako azken antibiotikoak...) eduki behar dira kontutan. Azken urteotan antibiotiko empiriko egokien garrantzia azpimarratzen duten ikerketak gero eta ugariagoak dira, horretarako hilkortasunean duten eragina aztertzen dutelarik.

Lan honen helburua sepsi eta shock septikoaren aurrean erabiltzen diren antibiotiko empiriko egokiak ezagutzea eta horiek pazienteen hilkortasunean eraginik duten ikertzea da, lehenik bibliografia aztertuz, eta ondoren, eskualdeko ospitale bateko datuekin behaketa ikerketa bat burutuz.

DEFINIZIOAK [1]

- Antibioterapia/antibiotiko empirikoa: emaitza mikrobiologikoak jakin aurretik ematen den tratamendua.
- Antibioterapia/antibiotiko egokia (ABE): eskuragarri dagoen ebidentzia kliniko, farmakologioko eta mikrobiologiko guztiak oinarriztat hartuz egokia den eragile antimikrobiarra.
- Antibioterapia/antibiotiko desegokia (ABD): eragile patogenoa duen infekzioa ez denean eraginkortasunez tratatzen. Honek pazientearen eboluzioan eragin dezake.
- Infekzioa: mikroorganismoen agerpenaren aurrean ematen den hantura erantzuna da.
- Bakteriemia: bakterioen agerpena odolean.
- Hantura erantzun sistemikoaren sindromea (HESS): hantura erantzun sistemikoa eraso larrien aurrean. Honako 2 zeinu edo gehiago izateak definitzen du:
 - $T^{\circ} > 38^{\circ}$ (sukarra) edo 36° (hipotermia)
 - Bihotz maiztasuna > 90 tau/min (takikardia)

- Arnas maiztasuna >20 a/min (takipnea) edo $\text{paCO}_2 < 32$ mmHg (hipokapnia)
- Leukozitoak >12000 zelula/mm³ edo <4000 zelula/mm³ edo >10 forma heldugabeak.
- Sepsia: infekzio baten aurrean ematen den hantura erantzun desegokiak eragindako asaldura fisiologiko, biologiko eta biokimikoak barne hartzen dituen sindrome klinikoa da.
- Sepsis larria: sepsis larria hipotentsio arterial iragankor edo iraunkorrak, ehun perfusio eskasak (hiperlaktazidemia) edota errai bat edo gehiagoren asaldura akutuek definitzen dute.
- Shock septikoa: shock septikoa shock banatzaile mota bat da. Zirkulazio, zelula eta metabolismo anormaltasunek eta sepsiak duena baino hilkortasun handiagoa duena bezala definitzen da. Klinikoki, sepsis irizpideak betetzen dituzten pazienteak barne hartzen ditu, zeintzuk fluxu berpizte egokiaren ostean, bataz besteko presio arteriala ≥ 65 mmHg mantentzeko basopresoreen beharra eta laktatoa >2 mmol/L (18mg/dL) dutenak.
- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II): gaixotasunen larritasun mailaren klasifikazio sistema. Horretarako, gorputzeko tenperatura, bataz besteko presio arteriala, bihotz maiztasuna, arnas maiztasuna, oxigenazioa, pH arteriala, sodio plasmatikoa, potasio plasmatikoa, kreatinina, hematokrito, leukozito birkontaketa eta Glasgow eskala kalkulatu dira.

EPIDEMIOLOGIA

Urtero munduan 8 milioi pertsona hiltzen dira sepsiak jota (pertsona bat lau segundoro), eta 20-30 milioi kasu erregistratzen dira. Espainian sepsis larriaren intzidentzia 104 kasu/100.000 biztanle/urteko da, %20,5eko hilkortasunarekin eta shock septikoarena 31 kasu/100.000 biztanle/urteko, %45,7ko hilkortasunarekin [2].

2011n Donostiako Ospitale Unibertsitarioan egindako ikerketa batean ikusi zen, euren kasuen artean, %27 sepsis larri eta %73 shock septiko jazo zirela, infekzio iturri ohikoenak pneumonia (%24), sabel barneko infekzioak (%22) eta gertu bideko infekzioak (%13) zirelarik [2].

Azken urteotan sepsi eta shock septikoen kasu kopurua bikoiztu da eta hainbat ikerketek gorako joera mantenduko dela diote [3,4]. Honen arrazoien artean adinaren luzatzea, immunoeskasia ezberdinak eta droga anitzei erresistente diren infekzioak daude.

Sepsiaren intzidentzia aldakorra da arraza eta talde etniko ezberdinen artean, baina, ikusi da gehiago agertzen dela gizonezkoetan, zehazki, arraza beltzekotan eta gertaeren gehiengoa (%65-80) 60 urtetik gorakoek jasaten dutela [1]. Horrekin batera, intzidentzia altuagoa da neguan, ziurrenik arnas bideko infekzio prebalentziaren gorakadagatik [1].

Historikoki, sepsia eta shock septikoari lotutako hilkortasun tasa %50-75 bitartekoa izan da. Hau tratamenduaren protokolizazio eta antibioterapia berrien garapenarekin asko jaitsi zen, eta ordutik %30-50ekoa da [4]. %30-40ko ospitale barneko hilkortasun tasa du [5]. Donostiako ospitalean sepsiagatik Zainketa Intentsiboan Unitatean (ZIU) ospitaleraturiko pazienteen %27-36a hil direla erregistratu da.[2].

Honek guztiak sepsi larriaren tratamendua oso garestia izatea dakar, urtero Espainian sepsi larridun pazienteen zaintzaren kostua 500 milioi eurokoa izanik, eta Estatu Batuetan, berriz, 16 bilioitik gorakoa [5].

TRATAMENDUA

2002an Surviving Sepsis Campaign (SCC) sortu zen, sepsi larriaren maneiorako gida eta gomendio klinikoak barne hartzen dituen programa, sepsiagatik hilkortasuna jaisteko helburuarekin [6]. Protokolo hau esku hartze terapeutiko aurreratuenekin osatutako bi multzotan antolatzen da: bata, 6 orduko berpizte multzoa, laktato determinazioa, kultibo eta antibioterapia enpiriko goiztiar eta egokia eta *early goal directed therapy* (eranskina 3) [7] barne hartzen dituena, eta bestea, 24 orduko maneiu multzoa, gluzemiaren optimizazioa eta presio egonkortzea helburu dituena, kortikoide edo sustantzia basopresoreen erabilpena kontsideratuz [5].

Ordutik, hainbat ikerketek eta horien artean 2010. urtean Espainian eginiko ikerlan multizentriko batek, sepsi larriaren tratamendurako SSC protokoloa kostu aldetik efizientea dela erakutsi zuen [5].

Ikusi bezala, SSCaren gomendio gidan garrantzi berezia dute antibiotiko enpirikoek. Bertan tratamendu hori eraginkorra izateko oinarrizko hiru zutabeak aipatzen dira: hasierako ABE erabiltzea, honen berehalako administrazio goiztiarra eta maila terapeutikoen lorpen azkarra (lehen dosiaren ostean posible bada). Gidaren arabera, hiru printzipio hauek betez gero, karga mikrobiarra jaitziko litzateke, shock itzulezinaren arriskua eta, azkenik, hilkortasuna murriztuz.

Antibioterapia enpirikoaren aukeraketa medikuen eskuetan gelditzen da eta preskripzioa akastuna bada, hots, behar ez diren antibiotikoak edota horien azaleko erabilera egiten bada, albo kalte larriak eman daitezke, hala nola, erresistentzien garapena eta osasun gastu, ospitalizazio denbora, proba osagarri edota ZIUKo ospitalizazioen igoera. Gainera, erabilera desegoki horrek pazientearen bizi pronostikoa jaitzi dezake sepsi larri eta shock septikodun pazienteetan [8]. Ondorio horiek ekiditeko onena kasu bakoitzerako antibiotiko egokiena estandarizatzea litzateke, baina, hori oso zaila da, lurralde bakoitzak dituen faktore epidemiologikoak ezberdinak direlako (populazioa, gaixotasunak, mikroorganismo erresistenteak...). Gure inguruan, infekzio foku ezberdinen aurrean erabili beharreko antibioteria enpirikoa Osakidetzak protokolizatu du.

ABEk hilkortasun tasan eragin babeslea duela ondorioztatu da hainbat ikerketetan, eta orobat, ABDk eritasun eta hilkortasun tasan igoera dakarrela [4,14,15,16,17,18,19,20,21]. Hala ere, ebidentzian ondorioak oso aldakorak dira, ikerketa guztiek ez baitute hori babesten [14,19,22]. Eraitza horien heterogeneotasuna ikerketaren faktore metodologikoengatik izan daitekeela proposatu da [14,25]. Horrez gain, argi dago efektuok infekzioaren larritasun, pazienteen egoera immune eta bakterio motaren arabera aldatuko direla.

Eraitza horien heterogeneotasuna pizgarri izanik, lan honetan gaiaren inguruan egon daitezkeen zalantzak argitu nahi izan dira, antibiotiko enpirikoen eraginaren benetakotasuna behar bezala ezagutzea funtsezkoa delakoan. Ahalik eta lan osatuena burutzeko, lana bi mailatan banatu da, lehena, teorikoa, berrikuspen bibliografiko forman eta bigarrena, praktikoa, behaketa ikerketa moduan.

1. ATALA: BERRIKUSPEN BIBLIOGRAFIKOA

Atal honetan paziente kritikoetan, hots, ZIUn ospitaleratutakoetan, antibiotiko enpirikoen erabilerari buruz ebidentziak dioena ikertu da, egun indarrean dauden tratamenduak eta hilkortasunean duten eragina ikusiz.

1.MATERIALAK ETA METODOAK

1.1 MATERIALAK

Bilaketa bibliografikoa PUBMED, TRIP, GOOGLE SCHOLAR, UPTODATE eta CLINICAL TRIALS.GOV bilatzaileetan egin da. Denbora eta hizkuntza mugatu gabe, eskuragarri dagoen bibliografiaren bilaketa ondorengo hitz gakoak erabiliz egin da “inadequate antimicrobial mortality AND bloodstream infection AND ICU”, “antibiotic OR antimicrobial AND appropriate OR inappropriate OR adequate OR inadequate AND mortality AND sepsis OR septic shock” “community acquired neumonia empiric”, “urosepsis”, “intraabdominal sepsis”. Aukeraturiko ikerketen erreferentziak aztertu dira, potentzialki interesgarriak izan daitezkeen artikulua gehigarrien bila.

Aukeraketa irizpideak ondorengoak izan dira: (1) gizakietan eginiko ikerketak, (2) ikerketa mota (meta-analisiak, kohorte ikerketa prospektiboak zein erretrospektiboak eta berrikuspenak). (3) antibioterapia enpirikoaren egokitasuna hilkortasunarekin duen lotura ikertzen dutenak. (4) bakteriemia, sepsi larri eta shock septikoaren maneian zentratutako ikerketak. (5) ZIUn eginiko ikerketak.

Bi meta-analisi aurkitu dira, antibiotiko enpirikoen eraginkortasuna eta hilkortasunarekin duen lotura ikertzen dutenak [14,20].

Bazterketa irizpideak, berriz, honakoak izan dira: (1) gaixo pediatrikoak, (2) deseskalatze antibiotikoa lantzen dutenak, (3) antibioterapia konbinatuari buruzkoak, (4) antibioterapia enpirikoaren goiztiartasuna jorratzen dutenak. (5) Infekzio fungikoei buruzkoak. (6) Antibiotikoen farmakozinetika edo posologiari buruzkoak.

Horiez gain, egun erreferentzia diren hainbat gida erabili dira ikerketa osatzeko: *Surviving Sepsis Campaign* gida [6] eta Osakidetzaren gaixotasun infektzioen tratamendu enpirikorako gida [9].

1.2 METODOAK

Indarrean dagoen gidarik garrantzitsuena, SSC, eta aipaturiko tokiko Osakidetzaren gida antimikrobiarrak gomendatzen dituzten antibioterapia enpirikoak aztertu dira, zehazki, tratamenduaren antolaketa eta antibiotiko gomendioak sepsi larri edo shock septikoa eragin dezaketen infekzio ohikoenetan (komunitatean hartutako pneumoniagatiko sepsia, urosepsia eta sabel barneko sepsia). Jarraian, gidotako antibiotikoen gomendioak konparatu dira infekzio horietan sakonduz. Azkenik, antibioterapia enpirikoaren egokitasunak pazientearen emaitza klinikoan duen garrantzia ikertzen dituzten meta-analisi eta kohorte ikerketen emaitzak landu dira. Azken horien emaitzen heterogeneotasuna landu da, euren laginen tamaina, helburu eta emaitzak, diseinu, definizio eta analisi estatistikorako jarraibideak identifikatuz.

2.EMAITZAK

2.1 GIDEN GOMENDIOAK

2.1.1 Surviving Sepsis Campaign-Antimicrobial Therapy [6]

[...] Hasierako antibioterapiak enpirikoa, ustezko patogeno guztien gainean eragin dezan, espektrora zabalekoa izan behar da. [...] Hala ere, aukeraketa egitea oso zaila da eta ezinezkoa da taula batean laburbiltzea. Faktore ugari hartu behar dira kontutan, besteak beste:

- a) Infekzio gune anatomikoa, horren eragile nagusiak eta gune horretan eraginkorrak diren antimikrobiarren propietateak.
- b) Komunitate eta ospitaleko patogeno prebalenteak.
- c) Patogeno prebalente hauen erresistentzia patroiak.
- d) Neutropenia, esplenektomia, gaizki kontrolatutako GIB infekzioa eta immunoglobulinen akatsei lotutako hartutako zein gaitz kongenitoak, leukozito edo konplementuaren funtzio edo produkzio akastun gaitzak eta antzeko akats immuneen presentzia.
- e) Pazienteen adin eta eritasunak, esaterako, gaixotasun kronikoak (diabetesa) eta organoen disfuntzio kronikoa (gibel edo giltzurrun gutxiegitasuna),

material erasokorraren presentzia (gernu kateterrak) infekzioaren gaineko defentsan eragin dezaketenak.

Horrez gain, profesional klinikoak droga anitzei erresistente diren patogenoengatiko infekzioak izateko arrisku faktoreak kontutan izan behar ditu: ospitalizazio luzeak, antimikrobiarrak jaso izana duela gutxi, kolonizazio edo infekzioak droga anitzeko erresistentzia duten organismoekin.

Kontutan hartu beharreko aldagai guztiak ikusita, sepsi eta shock septikoari aurre egiteko pautak espezifikoak edozein gomendio egitea oso zaila da.

Bestalde, gomendio orokorrak eman daitezke. Esan bezala, hasierako antibioterapia enpirikoa ustezko patogeno guztien gainean eragiteko beste zabal izan behar da. Ohikoena espektro zabaleko karbapenem bat (meropenem, imipenem/zilastatina edo doripenem) edota espektro zabaleko penizilina/ β -laktamasa inhibitzaileen konbinazioak (piperazilina/tazobaktam edo tiazolidinonak) dira. Bestalde, hirugarren generaziotik aurrerako zefalosporinak ere erabil daitezke, bereziki droga anitzeko pautak batean. Noski, pautak espezifikoak infekzioaren gune anatomikoaren arabera aldatu daitezke eta egokitzea ezinbestekoa da.

Maiz droga anitzeko terapia beharrezkoa da espektroa nahiko zabala izan dadin hasierako antibioterapia enpiriko egokia bermatzeko. Klinikoak zenbait komunitate eta osasun zentrotan espektro zabaleko β laktamasek eta karbapenemek bazilo gram negatiboekiko duten erresistentzia arriskuaren jabe izan behar lukete. Gram negatiboek aurkako beste eragile batzuk gehitzea gomendatzen da kritikoki gaixo dauden paziente septikoetan eta droga anitzeko erresistente diren patogenoen aurreko infekzio arriskua duten pazientetan (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*), gutxienez eraginkorra izango den eragile bat administratu ahal izateko. [...] Bankomizina, teikoplanina, den *Staphylococcus aureus* - droga anitzei erresistentearen (DAESA) aurkako eragileak erabili daitezke arriskua dagoenean. *Legionella* espezieko infekzio arriskua dagoenean makrolido edo fluorkinolona gehitu daitezke. [...]

Sepsi edo shock septikodun pazienteei gehienetan terapia enpirikoa garantizatu behar zaie infekzio eragilea edo antimikrobiar sentiberak identifikatu arte. [...] Kultiboak negatiboak badira, erantzun kliniko onaren araberrako deseskalazioa egitea egokia da.

2.1.2 Osakidetzaren Gaixotasun Infekziosoen Gida [9]:

Espektro zabaleko antibioterapia enpirikoa eta sepsiaren jatorrira gehien egokitu daitekeena jarri behar da.

2.1.2.1 Komunitatean hartutako pneumonia FINE V:

EGOERA KLINIKOA: ZIUⁿ ospitaleratzea eskatzen duena (Ikus ATS/IDSA irizpideak: shock septikoa):

- Zeftriaxona 1g/12h bb 7-10 egun + azitromizina 500mg /24h bb 7 egun edo lebofloxazino 500mg/12h 7 egun
- Penizilinari alergikoak: lebofloxazino 500mg/12h

2.1.2.2 Pielonefritis akutua:

EGOERA KLINIKOA: shock septikoa

- Meropenem 1g/8h bb+ amikazina 15mg/kg/24h bb gehienez 5 egun
- Penizilinari alergikoak: ziprofloxazino* 400mg/12h bb+amikazina 15mg/kg/24h bb gehienez 5 egun
- Iraupena: 14-21 egun

*Ziprofloxazinoari erresistentzia arriskuagatik kasu larrietan, meropenemaren probokazio testa baloratu.

2.1.2.3 Sabel barneko infekzioa

EGOERA KLINIKOA: Sepsi larria

- Piperazilina-tazobaktam 4g/8h bb edo meropenem 1 g/8h bb ± amikazina 15 mg/kg/24h bb
- Penizilinari alergikoak: bankomizina 15 mg/kg/12h bb + amikazina 15 mg/kg/24h bb + metronidazol 500 mg/8h bb

2.2 SEPSI FOKU OHIKOENEN TRATAMENDU ENPIRIKOA (GIDEN ARABERA)

2.2.1 Komunitatean hartutako pneumoniagatiko (KHP) sepsia

Komunitatean hartutako pneumoniagatiko bakteriemia ez da oso ohikoa, baina gertatuz gero, hilkortasuna asko igotzen du [10].

Ikusten den bezala, FINE eskala altua duten pneumoniak hartu dira kontutan. FINE eskalak KHPgatiko hilkortasuna neurtzen du, FINE altuak hilkortasun altua esanahi duelarik. Gidotan FINE>III izanik, proposatzen den antibioterapia soilik KHP larrietan erabiliko da, esaterako, septiko dauden pazientetan.

Tratamendu akastuna nahiko ohikoa izanik, 2007 IDSA/ATS KHPrentzako gidak tratamendu antibiotikorako aholkuak ematen ditu. Horrela, ZIUn dauden KHP larridun pazienteak β -laktamiko eta azitromizina edo fluorkinolona batez tratatzea gomendatzen du. Zoritxarrez, ZIUn dauden pazienteak entseguetatik kanpo uzten dira maiz eta gomendio hauek kasu ez larrien estrapolazio dira.

XX. hamarkadako ikerketa erretrospektibo/prospektibo batek KHPdun paziente larrietan antibioterapia enpirikoaren egokitasunak prognosian eragina zuela erakutsi zuen ($p = 0.002$) [11].

Horrekin batera, pneumokokoagatiko bakteriemia larrian konbinazio terapiaren onura potentziala ikusi da ikerketa ugarritan. Horrela, komunitatean hartutako pneumoniadun pazienteak bakteriemia jasateko arriskuan daudenak konbinaketa terapiarekin tratatzea gomendatzen da [25].

Osakidetzaren gidan 1. lerroko antibioterapia enpirikoa terapia konbinatua da, SSCak gomendatzen duen moduan, 3. mailako zefalosporinak zutabe nagusitzat hartuz eta modu sistemikoan, gram positiboak ondo estaltzeko fluorkinolonekin (lebofloxazino) konbinatzen dira edo bronkiotarako sarrera ona duen makrolidoekin (azitromizina). Alergikoetan, fluorkinolonekin erabiltzen dira. *Pseudomonas*gatiko pneumonia arriskua dagoenetan, β laktamasa inhibitzailea duen betalaktamikoa konbinatzen da fluorkinolonekin eta alergikoetan, lebofloxazinoa bera amikazinarekin, gram negatiboan estaldura burutzeko hain zuzen.

2.2.2 Urosepsia

Urosepsia da, hodi barneko kateterragatiko sepsiarekin batera, pronostiko hobereena duen sepsia. Ez da entitate soil bezala identifikatzen Osakidetzako gidan eta, horregatik, gida horietan pielonefritis akutuak eragindako shock septikoa aztertu da.

Kokapen geografikoaren arabera sepsi kasu guztien %9-31 sexu-gernu bideko infekzioek (SGI) eragiten dituzte eta orokorrean, %20-40ko hilkortasun tasa du [12].

Enterobakterioak dira eragile ohikoenak: *E. coli* (%52), *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa* eta bakterio gram positibo batzuk, horien artean, enterokokoa (%5). Zehazki urosepsien %78a uropatia buxatzaileek eragiten dituzte [12].

Honenbestez, PNAk eragindako shock septikoaren tratamendutzat karbapenem bat eta amikazina, beste behin ere gram negatiboen estaldurarako, hobesten dira modu sistemikoan. Alergikoetan, ziprofloxazino eta amikazina.

2.2.3 Sabel barneko sepsia (sbs) [13]

SBS-a peritonitis bakterianoaren ondorioz eragindako hantura erantzun sistemikoa da. Eritasun eta hilkortasun tasa oso altuekin lotuta dago eta ZIUn sepsiari lotutako heriotzaren bigarren kausa da. Hala ere, tratamendu egokia emanez emaitzak hobetu direla ikusi da.

Peritonitisaren testuinguruan bakterio gram negatibo, gram positibo zein anaerobioak, sabeleko saprofitoak, esaterako, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus spp.* eta *Bacteroides fragilis* barrunbe peritonealera sartzen dira.

SBSak tratatzerakoan klinikoek antibiotikoen farmatozinetika oso kontutan izan behar dute. “Diluzio efektua” edo “hirugarren espazioa” fenomenoak kontutan izan behar da eragile hidrofiliakoak erabiltzean. Horrela, β -laktamiko, aminoglukosido eta glukopeptidoak zelula kanpoko espazioan diluitu egiten dira eta honek antimikrobiarren maila plasmatico baxuagoak lortzea ekarriko du, fluxu peritonealeko antimikrobiar maila baxua lortuz. Honenbestez, eragile hidrofiliakoen dosi altuagoak beharrezkoak dira infekzioaren estaldura egokia lortzeko sepsi edo shock septikodun pazienteetan.

Bestalde, ez da ahaztu behar antibiotiko lipofilikoen (makrolido, fluorkinolona, tetraziklina, kloranfenikola, rifanpizina, linezolid) posologia ez dela aldatu behar, diluzio efektuak ez dielako eragiten.

Hori kontuan izanik, Osakidetzako gidetan piperazilina tazobaktam da oinarri nagusia, amikazinarekin konbinatuta. Alergikoetan, Osakidetzan gram positiboan estaldurarako bankomizina, negatiboentzako amikazina eta metronidazola anaerobioentzako. SSCaren gomendioak jarraitzen dira, piperazilina tazobaktam edo karbapenem bat izanik euskarri nagusia.

2.3 ANTIBIOTIKOEN EGOKITASUNAK ERAGINA OTE DU HILKORTASUNEAN?

Antibioterapia enpirikoaren egokitasunak hilkortasunarekin duten harremana ikertzen duten 9 artikulu aurkitu dira; 2 meta-analisi, 5 kohorte ikerketa prospektibo eta 2 erretrospektibo.

Odol bideko infekziotan, sepsi eta shock septikoan zentraturiko lanak izan dira [14,15,16,17,18,19,20,21,22].

2.3.1 Behaketa ikerketen analisisa

Ia artikulu gehienetan ABEk biziraupena luzatzen duela ondorioztatzen da, bai eta ABDk hilkortasuna igotzen duela ere [14,15,16,17,18,19,20,21]. Ikerketa multizentriko batek erakutsi zuen shock septikodun pazienteetan antibioterapia desegokiak biziraupena bost aldiz jaisten duela [18]. Bi ikerketek aldagai anitzeko erregresio analisisan, antibioterapia desegokia jasotzea ospitaleko hilkortasunarekiko faktore independentea dela erakutsi zuten [16,21].

Hala ere, ikerketa guztiak ez dituzte emaitza horiek lortu. Ikerketa prospektiboetako batek [19], ABEk ospitale barneko biziraupena luzatzen zuela zehaztu arren ($p=0,0017$), hilkortasun goiztiarrean eraginik ez zuela erdietsi zuen. Halaber, ikerketa erretrospektibo batek kirurgikoki tratatutako peritonitisetan antibioterapia desegokiak ez ziola hilkortasunari eragiten, bai ordea eritasunari [24]. 166 pazienteko ikerketa prospektibo batek antibioterapia egokia jaso zuten eta ez zutenen hilkortasunak estatistikoki erlazio ez esanguratsua zutela erakutsi zuten aldagai anitzeko erregresio

analisian. Hilkortasunari eragiten dion faktore independente bakarra shock septikoa zela ere erakutsi zuten (OR=3,19, KT %95 1,08-9,40, p=0,03).

Laginaren tamainak, helburuak, definitutako kontzeptuak eta kopurua, gaixotasunaren larritasun maila (APACHE II) eta emaitzak 1. taulan laburbildu dira.

Aldagaien definizioei dagokienez, artikulutan definizio hauetatik gutxienez bat agertzen den baloratu da; HESS, sepsi, sepsi larri, shock septiko, odol bideko infekzio, ABE, ABD eta hilkortasuna (ikus *1. taula*).

3 artikuluk HESS, sepsi, sepsi larri eta shock septikoa *American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine Conference*-en arabera definitu dute [15,21,22]. Artikuluen %71,4tan definitzen dira ABD [15,17,18,21,22] eta ABE (11,12,17,18,22) eta %42,8ean biak [17,18,22]. Hilkortasun denboraren ebaluazioa 3 egunetik 60raino luzatzen da. 6 artikulutan definitzen da hilkortasuna eta infekzioaren larritasuna ezartzeko APACHE II 4 lanetan erabili da, baxuena 18,7 eta altuena 25,2 puntukoa izanik (*ikus 1. taula*).

Laginaren tamainari dagokionez, ikerlan bakarrak du 200tik beherako lagina eta bere emaitzak dira diskordanteak diren bakarrak [22].

Egindako analisi estatistikoak 2. taulan daude laburbilduta.

Meta-analisi batek erakutsi du, bertan barne hartzen ziren artikuluen %55,6tan ABE definizioa onartzen zutela, %14,8k ABD eta %8k biak. ABD/ABEkin tratatutako infekzio larriaren pazienteen hilkortasuna aldagai nagusitzat erdiesten da artikuluen %96,3n. Hilkortasun denboraren ebaluazioa 28-30 egunetik 60 egunera zein 12 astera luzatzen zen. %40,75etan ospitale barneko hilkortasuna ebaluatu zen Gaixotasunaren larritasuna berriz, ikerketen %85,2tan neurtu zen hainbat parametro erabiliz, tartean, APACHE II [20].

2.3.2 Meta-analisen ikerketa

Meta-analisiari dagokienez, bata, antibioterapia enpiriko desegokiak duen intzidentzia eta pazienteen eboluzioarengan duen eragina [20] eta, bestea, sepsiaren aurrean 30 egunera jasaten zen kausa-guztietako hilkortasunera antibioterapia enpirikoen benetako eragina [14].

Lehenengoari dagokionez, 27 artikulu hautatu zituzten, horietatik 23 erretrospektiboak eta 9 Asian, 8 Ipar Amerikan, 6 Europan, 2 Ekialde Hurbilean eta 2 nazio anitzetakoak zirelarik. Ikerketok multizentrikoak zein ospitale unibertsitario edo orokorrekoak ziren. Artikuluen hautaketarako estandarizatutako baheketa dokumentuak erabili zituzten eta artikuluen kalitatea Downs and Black kalitate ebaluazio metodoarekin neurtu zen.

Infekzio larriak 18 urtetik gorako pazienteak onartu ziren (pneumonia, bakteriemia, sepsi, sepsi larri edo shock sepsikodunak). Meningitis, endokarditis edota transplantatutako pazienteak kanpo utzi zituzten.

Antibioterapia enpiriko desegokia aldagai independente bezala onartu eta aldagai dependentetzat hilkortasuna, ospitalizazio denbora eta kostua hartu zituzten.

13.104 paziente biltzen zituen meta-analisiak erakutsi zuen 30 egunerako hilkortasuna antibioterapia enpiriko egokiarekin jaitsi egiten zela (RR 0,71. KT %95; 0,62-0,82; $p < 0,0001$) eta ospitale barneko hilkortasuna ere bai (RR 0,67. KT %95 0,56-0,80). Ezin izan zuten antibioterapia desegokia jasan zutenen intzidentzia zehazki ezagutu, nahiz eta %14,1-%78,9 tartean zegoela zehaztu. Ospitaleratze denborari dagokionez, antibioterapia enpiriko desegokia faktore independente izanik, ospitaleratze denbora 2 egunez luzatzen duela ondorioztatu zen ($p = 0,022$).

Meta-erregresio analisiak erakutsi zuen ospitale barneko hilkortasunean sepsi larriaren eboluzioak modu esanguratsuan eragiten zuela ($p = 0,0001$).

Bigarren meta-analisiari dagokionez, sepsiaren aurrean antibioterapia enpirikoen benetako eragina ikertu nahi izan zuten. Helburua, 30 egunera jasaten zen kausaguztietako hilkortasuna ezagutzea [14].

Horretarako, 2800 ikerketa potentzialetatik 70 kohorte ikerketa prospektibo hautatu ziren. Kanporatze irizpideak 1975 aurretik eginikoak, 50 pazientetik behera zituztenak eta meningitis eta endokarditisari buruz izateak izan ziren. Barneratze irizpide nagusia, berriz, lan prospektiboak izatea. Aipatu behar da, meta-analisi honetan kanpoan utzi zirela ABE definizioa protokoloetatik kanpokoa zuten lanak (21).

Hautatutakoetatik:

- 26 ikerketa ZIUn burututakoak ziren.
- 15 ikerketetan bakteria bakarra ikertu zen, gainontzekoetan bakterio guztiak.
- 42 ikerketak soilik bakteriemiadun pazienteekin. Gainontzekoetan bakteremia %0-70 bitartean agertu.

Pazienteak 18 urtetik gorako sepsi dunak eta mikrobiologikoki dokumentatutako infekziodunak izan ziren.

Horrela, ikusi zen tratamendu enpiriko ezegokia jasandakoak pazienteen %46,5a izan zirela, eta hauen hilkortasuna %35ekoa zela.

Aldagai bakarreko analisisian ikusi zen, ia talde guztietan, hilkortasuna altuagoa zela antibioterapia enpiriko desegokia jasotzen zutenetan. Nahastutako OR 2,11koa izan zen (KT %95, 1.82-2,44, 69 artikulua, 21.338 paziente). 28-30 egunerako hilkortasuna edo definitutako denbora puntua OR baxuagoekin lotzen bazen ere, nahastutako OR-ak estatistikoki esanguratsuak ziren definizio guztiekin. OR-ak antzerakoak ziren ZIU barnean zein kanpoan eginda eta bakteriemiarekin edo gabe. Inbutu grafikoa eginik ikusi zuten 69 ikerketekin asimetrikoa zela ($p=0,034$) eta ikerketa txikiek ez zutela antibioterapia enpirikoaren onurarik erakusten.

Aldagai anitzeko analisi guztiek kausa guztietarako hilkortasunarentzat arrisku faktoreak zehazten zituzten. Horrela, ia ikerketa guztiek adina, non infektatu ziren eta infekzio iturria ebaluatu zituzten. Sepsi larritasunerako eskalak (APACHE II) eta azpiko kondizioenak (Charlson) soilik ikerketen %50ean erabili ziren. Hemen ere heterogeneizitate handia ikusi zen hainbat aldagaietan.

Antibioterapia enpirikoaren egokitasun eraginak ebaluatzeko zehazki diseinatutako ikerketak OR altuagoekin lotuta zeuden. 28 ikerketek aldagaietarako barneratze irizpideak eta 26k paziente kopurua zehaztu zituzten, OR altuagoak ikusi zirelarik.

Meta-erregresio analisisian, soilik shock septikoa lotu zen OR altuekin, antibioterapia egokiaren ezarpenaren onura azalerratz infekzio hasieran.

3. EZTABAIDA

Antibioterapia enpirikoaren garrantziari buruzko ebidentzia ugari dago, erabileraren ildoak marrazten duten gidetatik hasi eta euren aplikazioak egunerokotasunean dituen emaitza klinikoak aztertzen dituzten lanetaraino.

Oinarrizkoenetik hasita, hots, antibiotikoen erabileratik, azpimarragarria da gidetan ikusi denaren arabera, egokitasuna subjektiboa dela, erabili beharreko antibiotiko zehatza ez baitago estandarizatuta. Ikertutako gidak, hori ikusteko egokienak direla aitortu daiteke, bata mundu mailan dagoen gidarik garrantzitsuenetakoa izanik, SSC-arena eta, bestea SSC gidan eskatzen den bezala, tokikoa delako eta gertuko errealitatea ezagutzeko bidea ematen duelako.

SSCaren gomendio gidan ez dute infekzio bakoitzarentzako pauta espezifikoki estandarizaturik eskaintzen. Hala ere, hainbat gomendio orokor ematen dituzte, besteak beste, karbapenem eta penizilina/ β laktamasa inhibitzaileen erabilera gomendatzen dute, baita 3. belaunaldi eta hortik aurrerako zefalosporinen erabilera, bereziki droga anitzeko terapia denean. Erresistentzi anitzeko bakterio gram negatiboak kontutan hartzeko eskatzen du eta horiei ahal beste egokitzen zaizkien eragile bat jartzea gomendatzen da susmoa dagoen kasuetan. DAESAren aurrean teikoplanina eta bankomizina eta *Legionella* espezieen aurrean makrolido eta flurokinolonak hobesten dituzte. Honek guztiak, batzuetan pauso egokia ez jakitera darama talde klinikoak.

Arrazoi horregatik, tokian tokiko gida protokolizatuak kaleratzen dira, inguruko mikrobiota ohikoena, mikroorganismo ezberdinen erresistentzia patroiak, populazioaren ezaugarri epidemiologikoak (adina eta eritasunak, esaterako, gaixotasun kronikoak (diabetesa) eta organoen disfuntzio kronikoa (gibel edo giltzurrun gutxiegitasuna) kontutan hartuta, pazienteei gehien egokituko zaien antibioteria enpirikoa hautatzen da. Hitz gutxitan, klinika ikusirik norbanakoaren edo zentroaren esku gelditzen da berebiziko garrantzia duen erabaki hau.

Osakidetzaren gida antimikrobiarrean ikusi da sepsi eragile diren hiru infekzio gune ohikoenetan SSCaren gomendioak jarraitzen direla, maila teorikoan. Horrekin batera, egun indarrean dagoen ebidentziaren arabera, hiru foku horietan eragiten duten germen patogeno ohikoenetara ondo egokitzen dela eta.

Bestalde, ikertutako ebidentzian ikusitakoaren arabera, antibioterapia enpirikoak hilkortasunean zuzeneko eragina du sepsi larri eta shock septikodun pazienteetan. Antibiotiko enpiriko egokiak hilkortasuna jaisten duela, eta desegokiak berriz, hilkortasuna igotzen duela ondorioztatu da ikusitako ia artikuluen gehienetan. Ikusitako meta-analisen lotura esanguratsua dela aitortzen dute sepsi larri eta shock septikoan [14,20]. Ikerketa prospektibotan antibioterapia enpiriko desegokia hilkortasunarekin esanguratsuki lotuta dagoela ikusi da [14], hala ere, emaitzen arteko heterogeneotasuna aurkitu da, kuantitatiboki oso garrantzitsua izan ez bada ere [14,22,24].

Diskordantzia horiek literaturan faktore metodologikoengatikoak direla ondorioztatzen da [14,25]. Artikulu hauetan ordea, ikerlanen helburu, diseinu, definizioen estandarizazio eta analisi estatistikoak ezberdinak badira ere, ia lan guztiak ondorio berdinerara iristen dira, hain zuzen, antibiotiko enpiriko egokiak hilkortasuna jaisten dutela edo desegokiek igotzen dutela.

Emaitza hori babesten ez duen artikulua bakarrik aurkitu da egindako bilaketan [22], eta aipatzekoa da hori justifikatu dezakeen parametro metodologiko bakarrik laginaren tamaina txikia izan daitekeela (n=166). Ikusitako meta-analisen ere heterogeneotasunen eragile izan daitezkeen hainbat faktore identifikatu dituzte, besteak beste, definizio, gaixotasunaren larritasunaren ezarpenerako eskalen erabilera, analisi estatistikorako jarraibideak... Ikerketen helburua zehazki antibiotiko enpirikoaren egokitasunera bideratzeak emaitza zuzenagoak lortzearekin lotu dela ere badiote [14].

Heterogeneotasuna justifikatzen duten bestelako arrazoiak ere deskribatu dira, hala nola, heriotza arrisku altua ez duten pazienteak gehitzea ikerketetan, zehartasuneko faktoreak kontutan ez izatea (heriotza azkarra jasandako pazienteen barneratzea, gaixotasunaren larritasun altua kontutan ez izatea...) [25].

Gainera, antibioterapia enpirikoaren egokitasuna ezagutzeko funtsezkoa da mikroorganismo eragilea identifikatzea hemokultibo bidez, eta maiz, ez dira paziente guztien hemokultiboak lortzen. 2008an Espainian burututako kohorte ikerketa prospektibo eta multizentriko batek erakutsi zuen euren kasuen %65,4n burutu zela

diagnostiko mikrobiologikoa [23]. Hortik hasita, zaila da benetan antibioterapia enpirikoak hilkortasunean duen eragina ezagutzea.

Aipatzekoa da, terapia antimikrobiarraren egokitasuna eta horrek pazientean duen ondorioa erakusteko ikerketak behaketakoak izan behar dutela, ezin baitira entsegu klinikoak burutu arrazoi etikoengatik. Hori dela eta, ikusitako ikerketa gehienak behaketakoak eta prospektiboak edo erretrospektiboak dira.

Laburbilduz, literaturan ikusitakoagatik antibiotiko enpirikoen egokitasunak sepsi larri eta shock septikoagatiko hilkortasunari eragiten dio. Saio klinikoak burutzea ez denez etikoa, beharrezkoa da behaketa ikerketen protokolizazioa, emaitzen heterogeneotasunari aurre egiteko.

Ikerketa hau burutzeko orduan hainbat muga aurkitu dira: (1) behaketa ikerketen emaitzak konparatzean, ia kasu guztietan, helburuak, definizioak eta analisi estatistikorako jarraibideak ezberdinak ziren, horrek konparaketa egiterakoan hmugak sortu ahal izan ditu (laginaren tamainak, pazienteen hautaketarako irizpide ezberdintasunak...). (2) Ez dira kontutan hartu infekzio fokuen jatorria (komunitatean hartutakoa edo nosokomiala). (3) Estandarizaziorako ildorik ezean, definizio eta bestelakoak elkarren artean konparatu egin dira soilik, horrenbestez, ezin da esan ikertutako lanak irizpide zientifikoarekin eginda ez daudenik.

BIGARREN ATALA: ANTIBIOTERAPIA EGOKIAK ERAGINA OTE DU HILKORTASUNEAN?

Atal honetan, berrikuspen bibliografikoan ikusitako behaketa ikerketak ardatz hartu eta antibiotiko egokiak hilkortasunean duen eragina zuzenean probatu nahi izan da, tokiko lagin batekin behaketazko kohorte ikerketa prospektibo bat eginez. Modu honetan, ebidentziak dioena bertan nola lekukotzen den ikusi ahal izan da.

1. MATERIALAK ETA METODOAK

1.1 IKERKETA EREDUA ETA DATU BASEA

Lan honetako azterketa estatistikoa burutzeko, 2012. urtetik 2014ra Zumarragako Ospitalean burutu zen aurrera begirako behaketa azterketaren datu basea erabili da.

Datu base hau Zumarragako Ospitaleko Larrialdi zerbitzuan osatu zen. Ospitale honek ia 100.000 biztanle inguru barne hartzen ditu, eta Larrialdi zerbitzuak urtean 22.000 larrialdi inguru artatzen ditu.

1.2 DEFINIZIOAK (Ikus sarrera>definizioak)

- Hilkortasuna: ospitale barneko kausa guztiengatiko hilkortasuna.

1.3 ALDAGAIK

Ikerlan horretan landutako aldagaietatik honakoak hautatu dira ikerketa berria egiteko:

- Aldagai dikotomikoak: sexua, kategoria (sepsi larria eta shock septikoa), azpiko gaixotasunak (diabetesa, hipertentsioa, kardiopatia, pneumopatia kronikoa, giltzurrun gutxiegitasun kronikoa, gibel gutxiegitasun kronikoa, minbizia, immunogutxiegitasuna), hemokultiboak antibiotikoen aurretik atara diren, antibiotiko enpiriko egokia (behin antibiograma jakinda, jarritako antibiotiko enpirikoa egokia izan den edo ez), Zumarragako ospitalean ospitaleratzea, Donostiako ospitalera garraiatzea eta hilkortasun tasa.

- Aldagai jarraiak: adina, egonaldia (egunetan), APACHE II puntuazioa, laktato neurria, germen patogenoa eta infekzio fokua (infekzio otorrinolaringologikoak, pneumonia, gastrointestinala, gernu bidekoa, larruazalpekoa).
- Bazterte irizpidea: adina (<14 urte ez).

1.4 HELBURUA

ABEk ospitale barneko hilkortasunean eraginik duen determinatzea.

1.5 ANALISI ESTATISTIKOA

Datuokin analisi estatistiko deskribatzailea burutu da. Aldagai dikotomikoen konparaketa χ^2 erabiliz burutu da. Banaketa normala duten aldagai jarraiak Student-en t test bidez konparatu dira. Banaketa normala ez dutenak test parametrikiko bidez. Hilkortasunean eragiten duten arrisku faktoreak determinatzeko aldagai anitzeko erregresio logistika analisia burutu da %95eko konfiantza tartearekin (KT) odds ratioak (OR) kalkulatu. Hau guztia burutzeko SPSS-ren 23.0 bertsioa erabili da.

2. EMAITZAK

2012-2014 bitartean 1354 paziente artatu ziren Zumarragako Larrialdi zerbitzuan. Horietatik 194 sepsi larri edo shock septikoa zuten, hain zuzen, 129 (%66,5) eta 65 (%33,5) hurrenez hurren.

Bataz besteko adina $74 \pm 13,77$ urtekoa zen eta sexu maskulinoa %56,2an. APACHE II-a $13,92 \pm 5,51$ puntukoa izan zen bataz beste. Ospitale barneko egonaldiak ez zuen banaketa normala erakutsi, bataz bestekoa 10 egun izanik (kuartilen arteko tarte 3,25-12,75 egun). Pazienteen komorbilitateen artean diabetes mellitus (DM), hipertentsio arteriala (HTA), kardiopatia, pneumopatia, giltzurrun gutxiegitasuna, gibel gutxiegitasuna, minbizia, immunogutxiegitasuna, demenzia eta azpiko patologia deskribatu ziren. 194 pazientetik 133 (%68,7) Zumarragan ospitaleratu ziren eta 56 (%28,9) Donostiako Unibertsitate Ospitalera bidali ziren. 4 paziente intubatu ziren (%2,1). (*Ikus 3. Taula.*)

Infekzio fokuek pneumonia (%48,7), gernu bidea (%32,8), sabel-hestea (%11,6), larruazalpea (%6,3) eta ORL (%0,5) izan ziren. (*Ikus 4. taula.*)

Guztien hemokultiboak hartu ziren, 61 galdutzat jo zirelarik(%31,4). Emaitza ezagutu zen 133 hemokultibotatik %35,3 positiboak izan ziren. (*Ikus 5. taula*).

101 (%52,1) kasutan mikroorganismoa identifikatu zen, ohikoenak *E. coli* (%19,1), *S. pneumoniae* (% 5,2) eta espektro zabaleko antibiotikoen ekoizlea (EZBE) den *E. coli* (%3,6) zirelarik. (*Ikus 6. taula*).

Antibioterapia enpirikoa paziente guztiei eman zitzairen, baina horietatik, egokitasuna 78 pazientetan soilik ezagutu zen (%40,2). Horietatik %74,4k mikrobiologikoki antibiotiko egokia jaso zuten. (*Ikus 7. taula*).

Hilkortasun tasa orokorra %25ekoa izan zen.

2.1 Antibioterapiaren egokitasunak hilkortasunean duen eragina

Lehenik eta behin, aldagai bakarreko analisisia egin da. Mikrobiologia ezaguna izanik antibiotikoaren egokitasuna jakiteko aukera izan den pazienteen hilkortasun orokorra %20,8koa da.

Antibiotiko egokia jaso dutenen hilkortasuna antibiotiko desegokia jaso dutenena baina baxuagoa da (%14 vs. %40), ezberdintasuna estatistikoki esanguratsua izanik (*8. taula*).

AB egokitasuna bestelako aldagaiekin ere alderatu da. Haien artean, APACHE-IIaren maila da esangura estatistikoa erakusten duen bakarra. Konparatutako gainerako aldagaiek (sexua, kategoria, komorbilitateak, infekzio fokua, adina) harreman ez esanguratsua erakutsi zuten. (*Ikus 9 eta 10.taula*).Banaketa anormala erakutsi zuen ospitale barneko egonaldiak eta ez zuen ABerekin erlazio estatistiko esanguratsurik.

ABE jasotzearekin konparatutako aldagai jarraietan, ABerekin erlazio estatistikoki esanguratsua soilik APACHE II-ak erakutsi zuen ($p=0,009$).(*Ikus 10.taula*).

Behin aldagai bakarreko analisisia eginda, aldagai anitzen erregresio logistika garatu da APACHE IIa eta antibiotiko egokiaren eragina ezagutzeko eta zehartasunak ekiditeko. Horrela, hilkortasunarekin harreman esanguratsua duen faktorea APACHE II zela ikusi zen, ez ordea, antibioterapia egokia (*Ikus 12.taula*).

3. EZTABAIDA

Aurreko atalean ikusi bezala, ondo ezaguna da antibiotiko egokiak hilkortasunarekin duen eragin babeslea, zein antibiotiko desegokiak duen eragin kaltegarria [14,15,16,17,18,19,20,21].

Ikerketa honetan, aldagai bakarreko analisisian ABE eta hilkortasunaren artean harreman estatistikoki esanguratsua agertu arren, erregresio logistika analisiak erakutsi du hilkortasunari eragiten dion faktore bakarra APACHE II dela. Horrenbestez, ABE nahaste faktore bat izan liteke gure ikerketan. Ikus daitekeen bezala, aurreko atalean jada literaturan deskribatutako mugak jazotzen dira, hala nola, behaketa ikerketa izaera, definizioen heterogeneotasuna, laginaren tamaina txikia, APACHE II nahiko altua (%15eko hilkortasuna).

Lan honetan antibiotikoaren egokitasunak hilkortasunean eraginik ez duela erakutsi du, eta, aurrez ikusi bezala, badira antibioterapiaren egokitasunak hilkortasunarekin loturarik ez duela aitortzen dutenak [19,22]. Aipatu behar da, berrikuspen bibliografikoko atalean APACHE IIak hilkortasunean zuen eragina 3 lanetan ikertu zela. Kumar et al. ($p=0,0001$) [18], Ibrahim et al ($p=0,028$) [21] zein, Garnacho et al. ($p=0,001$) [15] lanetan APACHE II hilkortasunari eragiten dion faktore independentea dela erakutsi zen. ZIUn APACHE II pazientearen emaitza klinikoa ikusteko iragarle ezin hobea dela ikusi da [26].

Beraz, lan honetan antibiotikoak hilkortasunean duen eraginaren emaitzak ebidentzian ikusitakoarekin guztiz bat ez badator ere, kontutan izan behar dira emaitzok justifika ditzaketen mugak eta arestiko atalean deskribaturikoak, garrantzitsuena laginaren tamaina txikia izanik. Kontutan izan behar da behaketa ikerketa honetan antibioterapia enpirikoa 194 pazientek jaso arren, soilik 78tan balioztatu ahal izan da antibioterapiaren egokitasuna.

Gainera, emaitzak bat datoz Paul *et al.*ek ondorioztatutakoarekin, hots, ikerketa txikiagotan ez dela lortu antibioterapiaren egokitasuna eta hilkortasunaren arteko lotura estatistikoki esanguratsurik ezartzea [14].

Hala ere, garrantzitsua da aipatzea lan honetan APACHE II iragarle sistema ona dela berresten dela.

Bestalde, tokiko errealitatea ezagutu nahian egin den ikerketa estatistiko honetan, hasteko sepsi larri eta shock septikoz jotako pazienteen perfil epidemiologiko orokorra betetzen dela ikusi da, hala nola, adina (>65 urte), eta sexua (maskulinoa %56,2).

APACHE IIaren batz besteko balioa ia 14 puntukoa zen, %15eko hilkortasunarekin lotuta dagoena. Hori arestiko atalean aipaturiko APACHE II balioekin konparatuz gero (*ikus 1.taula*), baxuagoa da. Ziurrenik larritasun maila ezberdinagatik izango da, lehenak Larrialdi zerbitzuko pazienteak zirelako eta bigarrenak ZIUkoak.

Lagin honetako infekzio foku ohikoenak bat datoz ebidentzian ikusitakoarekin, hots, pneumonia, sabel barnea eta gernu bidea. Horrekin batera, mikroorganismo eragile garrantzitsuena *E. coli* (%19,1) dela ikusi da. SSCaren gidak onartzen du hemokultiboan 1/3ak negatiboak direla [6]. Kasu honetan bideratutako hemokultiboetatik %64,7 izan ziren negatiboak.

Lan hau aurrera eramateko orduan jazotako mugak aipatu behar dira. (1) Behaketako ikerketa estatistiko erretrospektiboa da eta ez zorizkoa. (2) Ikerketaren izaera monozentrikoagatik emaitza hauek ezin dira mugarik gabe orokortu. (3) laginaren tamaina txikiak esangura estatistikoari eragin diezaioke. (4) Antibioterapiaren egokitasuna oso paziente gutxitan zehaztu da (%40,2) eta horrek emaitzetan eragin ahal izan duela pentsa daiteke. Gai honi buruz egin beharreko lanaketan hori ondo determinatzea funtsezkoa da, ahalik eta lagin zabalena edukitzeko.

TAULAK

1.Taula. Aztertutako kohorte ikerketen metodologiaren konparaketa I [definizioak: HESS, sepsi, sepsi larri, shock septiko, odol bideko infekzio, ABE, ABD, hilkortasuna (8)]

	1.MAILAKO HELBURUA	IKERKETA EREDUA	DEFINIZIOAK (-/8)	HILKORTASUNA	APACHE II	ONDORIOAK
Garnacho-Montero et al. 2007 (n=673)	ZIUn onartzean ABD erabiltzeari lotutako hilkortasun egozgarria determinatzea sepsidun pazienteetan	Erretrospektiboa	2/8	Egozgarria	19,7	ZIUn onartzean ABD jartzeak hilkortasuna igotzen du sepsidun pazienteetan
Kumar et al. 2009 (n=>300)	Ospitale alta jasotzerako biziraupenean ABDk duen eragina shock septikodun pazienteetan	Erretrospektiboa	2/8	---	25,2±9,7	ABDk bost aldiz jaisten du biziraupena shock septikodun pazienteetan
Leibovici et al. 1998 (n=2158)	ABEk biziraupena hobetzen duen odol bideko infekziotan	Prospektiboa	3/8	Ospitale barnekoa	EZ	ABEk hilkortasuna jaisten du odol bideko infekziotan
Ibrahim et al. 2000 (n=492)	ZIUn ospitaleratzea behar dutenetan antibiotiko enpirikoaren egokitasuna eta emaitza klinikoaren arteko erlazioa ebaluatzea odol bideko infekziotan	Prospektiboa	7/8	Infekziorako tratamenduan zehar hiltzea, beste kausarik posible ez denean	23,4±8,7	ABD jasotzen dutenen hilkortasuna ABE jasotzen dutenena baino altuagoa da odol bideko infekziotan
Garnacho-Montero et al. 2003 (n=272)	ABEk ospitale barneko hilkortasunean duen eragina ZIUn sepsiarekin onartutako pazientetan	Prospektiboa	6/8	Edozein kausa 3, 28, 60 egunera	18,7	ABEk eragin onuragarria du ZIUn sepsiarekin onartzen diren pazienteetan, nahiz eta ez duen eraginik hilkortasun goiztiarrean
Zaragoza et al. 2003 (n=166)	ABDk emaitza klinikoarekin duen erlazioa	Prospektiboa	7/8	Egozgarria	EZ	Hilkortasuna ez da altuagoa ABD jasotzen dutenetan
MacArthur et al. 2004 (n=2634)	Hilkortasunaren igoera eta ABDren arteko erlazioa sepsi larrian	Prospektiboa	2/8	28 egunerako kausa guztiengatikoa	EZ	ABEk hilkortasuna jaisten du sepsi larriaren pazienteetan

2.Taula. Aztertutako kohorte ikerketen metodologiaren konparaketa II: analisi estatistikorako erabilitako prozeduren konparaketa.

		Garnacho-Montero et al. 2007	Kumar et al. 2009	Leibovici et al. 1998	Ibrahim et al. 2000	Garnacho-Montero et al. 2003	Zaragoza et al. 2003	MacArthur et al. 2004
ANALISI DESKRIBATZAILEA		BAI	BAI	---	---	---	---	---
ALDAGAI BAKARREKO ANALISIA	ALDAGAI JARRIAK	Student t testa/ Wilcoxonon testa	---	Wilcoxon testa	Student t testa/ Wilcoxonon testa	Levene testa+Student t testa/U-Mann-Whitney tartea	Studenten t testa	---
	ALDAGAI DIKOTOMIKOAK	McNemarren testa	Chi ²	Chi ²	Chi ²	Chi ² /Fisher	Chi ²	---
ALDAGAI ANITZEKO ANALISIA		---	Erregresio logistika analisisa	Cochran-Mantell-Haenszel+Erregresio logistika analisisa	Erregresio logistika analisisa	Mantel-Hanszel+erregresio logistika analisisa	Erregresio logistika analisisa	Cochran-Mantell-Haenszel

3.Taula. Pazienteen datu orokorrak

	BATAZ BESTEKOA n (%)	DESBIDERAKETA ESTANDARRA (DE)	KUARTIL ARTEKO TARTEA
Adina	(74,89)	± 13,772	
APACHE II	(13,923)	± 5,5073	
Laktatoa	(30,033)	± 20,9722	
Egonaldia	(10,078)	± 11,5988	Pertzentilak 25 3,25 50 7 75 12,75
SEXU MASKULINOA	109 (56,2)		
KATEGORIAK: -Sepsi larria -Shock septikoa	129 (66,5) 65 (33,5)		
OSPITALERATZEAK: -Zumarraga -Donostia	133 (68,7) 56 (28,9)		
INTUBAZIOA	4 (2,1)		

4.Taula. Infekzio fokuak

	MAIZTASUNA n (%)
Pneumonia	92 (48,7)
Gernu bidea	62 (32,8)
Gastrointestinala	22 (11,6)
Larruazalpekoa	12 (6,3)

5. Taula: Jasotako hemokultiboak, galdutakoak eta emaitza lortutakoak

HEMOKULTIBOAK	MAIZTASUNA n (%)
Positiboak	47 (24,2)
Negatiboak	86 (44,3)
Galdutakoak	61 (31,4)
Guztira	194 (100)

6. Taula: Mikroorganismo eragile ohikoenak

MIKROORGANISMO ERAGILEA	MAIZTASUNA n (%)
<i>E. coli</i>	37 (19,1)
<i>S. pneumoniae</i>	10 (5,2)
<i>E. coli</i> EZBE	7 (3,6)
ORL	1 (0,5)

7. Taula: Antibioterapiaren egokitasuna ezagutzeko moduan izan zen pazienteetan.

	MAIZTASUNA n (%)
AB EGOKIA	58 (74,4)
AB EZEGOKIA	20 (25,6)
Guztira AB ezagutzeko moduan jasotakoak	78 (100)

8. taula. Antibioterapiaren enpirikoa jaso zutenen hilkortasuna eta konparaketa

	ABE n (%)	ABD n (%)	p BALIOA
HILDAKOAK	8 (14)	8 (40)	0,023
EZ HILDAKOAK	49 (86)	12 (60)	

9.Taula. Antibioterapia egokia jasotzearekin lotura esanguratsurik ez duten aldagaiak (antibioterapia egokia jaso dutenak=58).

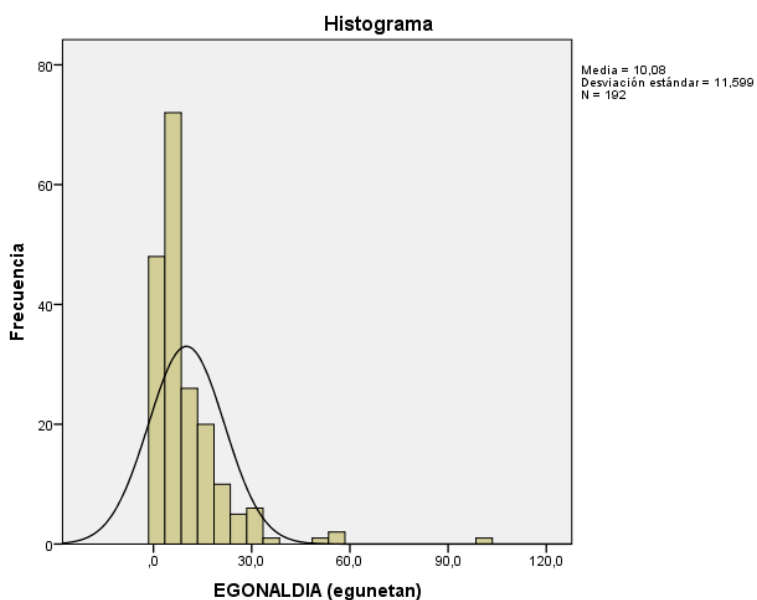
ALDAGAIK	Antibioterapia egokia n (%)	p BALIOA
SEXUA:		
Maskulinoa	33 (56,9)	1,00
Femeninoa	25 (43,1)	
KATEGORIAK:		
Sepsi larria	38 (65,5)	0,69
Shock septikoa	20 (34,5)	
KOMORBILITATEAK:		
DM	20 (34,5)	0,431
HTA	38 (65,5)	0,581
Kardiopatia	23 (39,7)	0,289
Pneumopatia	9 (15,5)	0,334
Giltzurrun gutxiegitasuna	10 (17,2)	0,334
Gibel gutxiegitasuna	5 (8,6)	0,224
Minbizia	8 (13,8)	1

Immunoeskasia	4 (6,9)	0,567
Dementzia	(6,9)	0,567

10.Taula. Adina eta APACHE II-a antibioterapiaren egokitasunarekin duen harremana

	AB EGOKIA n=58		AB DESEGOKIA n=20		p BALIOA
	BATAZ BESTEKOA	DESB. ESTANDARRA	BATAZ BESTEKOA	DESB. ESTANDARRA	
ADINA	72,93	±14,364	74,4	±12,382	0,664
APACHE II	12,948	±4,7144	16,650	±5,2743	0,009

1.Irudia. Ospitale barneko egonaldia ren banaketa.



11.Taula. Ospitale barneko egonaldiak antibioterapiaren egokitasunarekin duen erlazio estatistikoa.

OSPITALEKO EGONALDIA		AB EGOKIA n=57	AB DESEGOKIA n=20	p BALIOA
MEDIA		13,298	10,150	0,486
MEDIANA		8	6	
PERTZENTILAK	25	5	2	
	50	8	6	
	75	15	13,75	

12. taula. Aldagai anitzeko erregresio logistika analisiaren emaitzak

	HILKORTASUNA	
AB EGOKIA	[%95 KT 0,552- 8,176]	p=0,273
APACHE II	[%95KT 1,092-1,483]	p=0,001

ONDORIOAK

1. ATALAREN ONDORIOAK:

- Antibioterapia enpiriko egokiak hilkortasuna jaisten du eta desegokiak hilkortasuna igotzen du sepsi larri eta shock septikoan.
- Emaitzen heterogeneotasuna laginaren tamaina txikiarengatik izan daitekeela ikusi da (laginaren tamaina txikia).
- Saio klinikoak burutu ezean, behaketa ikerketentzako metodologia estandarizatzea ezinbestekoa da zehartasunak saihestu eta emaitza homogeenagoak lortzeko (lagin tamaina minimoa, lanaren diseinu eta definizioen estandarizazioa, hemokultiboen bideratze egokia, antibioterapiaren egokitasuna probatzea eta analisi estatistikorako jarraibideak).
- Osakidetzaren gidak Surviving Sepsis Campaignaren tratamendu antibiotiko enpirikorako gomendioak jarraitzen ditu sepsi eragile nagusi diren hiru infekzioetan.

2. ATALAREN ONDORIOAK:

- Antibiotiko enpiriko egokiak ez du hilkortasunean eragin estatistikorik.
- Hilkortasunean estatistikoki eragiten duen aldagai bakarra APACHE II da.
- APACHE II pazientearen emaitza klinikoaren balizko iragarlea da.
- Antibioterapia enpirikoak hilkortasunean duen eragina ikertzeko faktore metodologikoen (laginaren tamaina txikiak) emaitzak nahastu ditzakete.

Lan honetan maila teoriko eta praktikoaren arteko emaitzen diskordantzia bat eman da, antibiotiko egokiek hilkortasunean duten eragina ikertzean. Literaturak dio antibiotiko enpirikoek hilkortasunean eragiten dutela, eta lan honetako emaitza estatistikoek berriz, eraginik ez dutela erakutsi du. Ebidentzia bibliografikoak duen indarra kontuan izanik, 2. ataleko emaitzak faktore metodologikoen mugengatik direla aitortu dezakegu, besteak beste, laginaren tamaina txikiagatik.

ETORKIZUNERAKO LERROAK

Lan honetan ikusi da antibioterapiaren egokitasunak hilkortasunean eragina duela eta funtsezkoak direla pazientearen ongizaterako. Medikuek honetaz ohartaraztea eta trebatzea garrantzitsua litzateke, maiz zaila baita antibiotiko egokiena hautatzea. Erabaki horretan lagundu dezaketen lekuan lekuko algoritmo terapeutikoen garapena edota berehalako diagnostiko mikrobiologikoak horretan lagundu dezakete.

Bestalde, zorizko ikerketak burutzea etikoa ez dela kontutan hartuta, ezinbestekotzat jo behar da metodologiaren estandarizazioa. Horretarako, interesgarria litzateke gutxieneko lagin tamaina bat izatea behar bezalako ikerketa bat bideratzeko (adibidez >200), gaixotasunaren larritasun maila barneratze/kanporatze irizpideetan gehitzea, ahalik eta helburu amankomun eta zehatzenak ezartzea, definizioak mundu mailan estandarizatzea... Horrela, emaitzen heterogeneotasuna faktore metodologiko horiengatik eragindakoa den ala ez frogatu ahal izango da.

Horrez gain, jomugak zabaltzeko asmotan, interesgarria litzateke giden gomendio antibiotikoen eraginak zuzenean aztertzea, bai heien eraginkortasuna zein posologiaren betetzea ezagutzeko. Izan ere, SSCaren gidak ospitale eta profesional medikuen esku uzten du erabakia, estandarizazioa burutzeko zailtasunagatik. Interesgarria litzateke gida horien betetzea ikertzea sepsi larri eta shock septikoen kasuan ezik, bestelako infekziotan ere. Horrek, atak irekiko lituzke gidaren irakurketa kritikoa egin eta ondorioak neurtzeko, erresistentzia anitzeko mikroorganismoen agerpena besteak beste. Horrela, gure inguruan Osakidetzak duen gidaren betetzea ikertzea xedetzat har daiteke, etorkizunean antibioterapia enpirikoaren aplikazio praktikoan sakontzeko.

Bukatzeko, antibioterapia enpirikoaren munduan, baina, bestelako alorretan, etorkizunera begira eta jada martxan dauden proiektuak aipagarriak dira, beste zenbait azpigai jorratu behar dituzte eta jada martxan daude, besteak beste, tratamendu antibiotiko konbinatua, erresistentzia anitzeko mikroorganismoen agerpenak, deseskalatzearen garrantzia...

BIBLIOGRAFIA

1. Up To Date [Internet]. Neviere R. Sepsis Syndrome in adults: epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis and prognosis. Azken eguneratzea 2017/03/14. Eskuragarri: http://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?source=search_result&search=sepsis&selectedTitle=1~150
2. Azkarate I., Sebastián R., Cabarcos E., Choperena G., Pascal M., Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock septico en un hospital terciario de la provincia de Guipuzcoa. Med Intensiva. 2012 Mai;36(4):250-6.
3. Semicyuc [Internet]. Madrid: Redacción médica. 2012/09/12 zitatua. Eskuragarri: <http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/grupos-de-trabajo/gt-cuidados-intensivos-cardiologicos-y-rcp/sepsis/el-retraso-e>
4. Vazquez Grande G., Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock: Focus on Antibiotic Combination Therapy. Semin Respir Crit Care Med 2015 36(01): 154-166.
5. Suarez D., Ferrer R., Artigas A., Azkarate I. Garnacho-Montero J, Gomà G. et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. Intensive Care Medicine 2011 Mar 37(3): 444–452.
6. Rhodes A. Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017 Mar; 45(3): 486-552.

7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *NEJM*. 2001 Aza 345: 1368-1377.
8. Ferrer R., Artigas A., Mitchell M., *et al.* Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA*. 2008 Mai 21;299(19):2294-303
9. Guía de Tratamiento Empírico de las Enfermedades Infecciosas. Osakidetza. Donostia Unibertsitate Ospitalea-Hospital Universitario Donostia.
10. Salva S., Borgatta B., Rello J. Pneumonia in immunocompetent patients: combination antibiotic therapy. *Minerva Anesthesiol* 2014 Api;80(4):495-503.
11. Georges H1, Leroy O, Vandebussche C. et al. Epidemiological features and prognosis of severe community acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999 Ots;25(2):198-206.
12. Markus Dreger N., Degener S., *et al.* Urosepsis. Etiology, Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015 Abe; 112 (49): 837–48.
13. Sartelli M., Catena F., Di Saverio S., Ansaloni L., Malangoni M., Moore E. *et al.* Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*. 2014; 9: 22.
14. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Aza;54(11):4851-63.
15. Garnacho Montero J., Ortiz Leyba C., Herrera-Melero I., Aldabó-Pallás T., Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity

- attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008 Ots; 61(2): 436-441.
16. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998 Aza;244(5):379-86.
 17. MacArthur RD1, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004 Urt 15;38(2):284-8.
 18. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009 Aza; 136 (5): 1237-1248.
 19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003 Abe;31(12):2742-51.
 20. Marquet K., Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015 Ots 16;19:63.
 21. Ibrahim EH., Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU settings. *Chest.* 2000 Uzt; 118(1): 146-55.
 22. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients

with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Mai;9(5):412-8.

23. Blanco J, Muriel Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical care.* 2008, 12 (6):R158.
24. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991 Aza;214(5):543-9.
25. Harbarth S., Nobre V., Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis.* 2007 Urt; 1; 44(1):87-93.
26. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016 Aza;45(2):97-103.

ERANSKINAK

I.: SEPSI ETA SEPSI LARRIAREN DIAGNOSTIKO IRIZPIDEAK

Sepsia. Edozein infekzio (ezagun edo susmatu) honako irizpide 1 edo gehiagorekin:

- Sukarra: T° zentrala >38.3°C edo <36° (hipotermia)
- Takikardia: >90 taupada/minutu
- Takipnea: >30 arnasaldi/minutu
- Kontzientzia asaldurak
- Edema edo balantze positiboa >20ml/kg 24 ordutan
- Hipergluzemia (glukosa >110mg/dl) diabetesik gabe
- Leukozitosis (>12000/mm³) edo leukopenia (<4000/mm³) edo kontaketa egokia >% 10 forma heldugabeekin.
- Proteina C erreaktibo edo prokaltzitonina plasmatiko maila altuak
- O₂ zain saturazioa >% 70 edo bihotz indizea >3,5 L/min/m
-

Sepsi larria

- Hipoxemia PaO₂/FiO₂<300mmHg
- Oliguria (diuresia <0,5 ml/Kg/h gutxienez 2 ordutan)
- Kreatinina >2 mg/Dl edo 0,5 mg/dl ko igoera
- Koagulopatia (INR >1,5 edo aPTT >60 segundu)
- Tronbozitopenia: <100000/mm³
- Hiperbilirrubinemia: bilirrubina >2mg/Dl
- Hiperlaktazidemia: laktatoa >3mmol/L edo 24mg/Dl
- Hipotentsioa (PAS<90mmHg, PAM <70 edo 40mmHg-ko PAS jaitsiera

II. SEPSI LARRIAREN MANEIUA (Surviving Sepsis Campaign)

Hasierako berpiezketa eta ehunen infekzioa

1. Hasierako berpiezketa
 - a. Zain presio zentrala 8-12mmHg

- b. Presio arteriala >65mmHg
 - c. Gernua >0.5 mLxkgxordu
 - d. Goiko zain kabaren oxigeno saturazioa edo nahastutako zain oxigeno saturazioa %70, %65
2. Sepsiare screeninga edo hobetzea
 3. Diagnostikoa
 4. Terapia antimikrobiarra
 - a. Shock septiko edo shock gabeko sepsi larriaren diagnostikotik lehen orduan bena barneko antibioterapia egokia jartzea izan beharko luke terapia honen helburua. Hala ere, ebidentzia askok goiztiartasun hau txalotzen badute ere, klinikoez helburu hau lortzeko duten bideragarritasuna ez dago zientifikoki frogatuta.
 - b. Hasierako antibioterapia enpirikoak droga bat edo gehiago barnebiltzea eta ehunetan eraginkorra izango den kontzentrazioan jartzea gomendatzen da, mota guztietako patogenoen aurka efektiboa dena (bakteria edo/eta onddo, biriko).
 - c. Antibiotikoak egunero berraztertzea komeni da, deseskalatze potentziala egiteko helburuarekin, erresistentziak saihestu eta toxizitatea zein kostua jaisteko.
 - d. Komite honek prokaltzitonina nibel baxuen erabilera gomendatzen du, antibiotiko enpirikoen jarraipena moztean itxura septikodun pazienteetan baina, infekzio zeinurik ez dutenetan.
 - e. Terapia enpirikoak paziente bakoitzak erakusten duen gaixotasun eta patroi lokalen eragile izan daitekeen patogeno guztien aurkakoa izan beharko du. Komiteak konbinatutako terapia enpirikoa gomendatzen du sepsi larriaren paziente neutropenikotan eta patogeno multiresistenteetan, esaterako *Acinetobacter* edota *Pseudomonas* spp. Arnas gutxiegitasun edota shock septikoari asoziatutako infekzio larriaren pazientetan, espektro zabaleko beta laktamiko edo aminoglukosido zein fluorkinolonek terapia enpiriko konbinatuarekin gomendatuta daude *P. aeruginosa* bakteriemietan. Bestalde, *Streptococcus pneumoniae*-ak eragindako shock septikoan

konbinaketa konplexuagoa gomendatzen da beta laktamiko eta makrolido batekin.

- f. Terapia konbinatua enpirikoki erabiltzean sepsi larridun pazienteetan ez litzateke 3-5 egun baino gehiagotan administratu beharko. Deseskalazioa ahalik eta azkarren aplikatu behar da. Aminoglukosidoen monoterapia ekidin beharko litzateke, bereziki P. aeruginosaren sepsietan eta aukeratutako endokarditisetan, zeinetan luzerako antibiotiko konbinazioak onartuta dauden.
- g. Antibioterapiaren iraupena 7-10 egun bitartekoa izatea gomendatzen da, klinikoki indikatuta badago; erantzun moteleko pazientetan, drenatu ezineko foku infekziosotan, S. aureusen bakteriemietan, zenbait onddo infekzio edo birikotan, immunogutxituetan (neutropenia), luzatzea onartzen da.
- h. Komite honek jatorri birikoko sepsi larri edo shock septikoan terapia antibirikoa ahal bezain azkar hastea proposatzen da.
- i. Komite honek arrazoi ez infekziosoko egoera inflamatorio larrietan antibiotikoak ez erabiltzea gomendatzen du.

5. Kontrola

6. Infekzio prebentzioa

Sostengu hemodinamikoa

7. Fluidoterapia
8. Basopresoreak
9. Terapia inotropikoa
10. Kortikosteroideak

III: EARLY GOAL DIRECTED THERAPY

Larrialdi zerbitzuetara agertu eta lehen 6 orduetan egin beharreko zirkulazio parametroen monitorizazio intentsiboa da, ehunetara oxigeno garraioa hobetzeko gako diren 5 parametroren maneiu zorrotzarekin.

Parametroak:

1. Zain Presio Zentrala 8-12mmHg
2. Bataz besteko presio arteriala 65-90mmHg
3. Gernua 0,5ml/kg/ordu

4. Zaineko oxigeno saturazioa $> \%65$ /ScvO₂ $> \%70$.
5. Hematokritoa $> \%30$

Esku hartzeak

1. Arnasketa lana jaitea, bentilazio mekanikoaren erabilera goiztiarraren bidez.
2. Fluxu berpizketa.
3. Sustantzia basoaktiboen erabilera: noradrenalina, dobutamina.
4. Trsfusioak