



Primer Curso a Distancia en Infectología Crítica

Estrategias para el Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones En el Paciente Crítico

Septiembre, 2006 –Segunda Cohorte-

Modulo Ia

Fiebre en Pacientes Adultos en UCI

Autor: Dr. Leonardo Lourtau

Directores

Dra. Mariela Paz

Directora del CIC

Medica especialista en Terapia Intensiva y Medicina Critica

Medica Asociada de Terapia Intensiva del Hospital Italiano de Bs. As.

Dra. Rosa Reina

Miembro del CIC

Jefa de Sala de UTI

Hospital San Martin, La Plata

Docentes

Miriam Blanco

Miembro del CIC

Bioquímica integrante del Area

Microbiología del LACYM del Htal Italiano de La Plata

Dr. Alberto Cremona

Miembro del CIC

Médico de Staff de Servicio de Terapia del Hospital Italiano de La Plata. Médico Jefe de Servicio de Infectología del Hospital Italiano de La Plata Miembro del CIC

Dra. Mercedes Esteban

Miembro del CIC

Médica de planta de la Unidad de Terapia Intensiva de adultos Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Miembro del CIC

Dra. Candela Llerena

Miembro del CIC

Medica especialista en Terapia Intensiva y

Medicina Critica Htal Central de San Isidro,

Servicio de Terapia Intensiva/ Clinica del Parque

Dra. Monserrat Lloria

Miembro del CIC

Médica de planta de la Unidad de Terapia Intensiva de adultos

Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas

Dr. Leonardo Lourtau:

Miembro del CIC
Medico Infectologo

Dr. Juan J. Videla

Secretario CIC
Médico de Planta División Terapia Intensiva Hospital F. J. Muñiz
Secretario Comité de Control de Infecciones Hospital F. J. Muñiz

ASESORAMIENTO PEDAGOGICO

Lic. Lia Susana Telechea

Diplomatura en Diseño y Gestión en Educación a Distancia (U N S A M)
Experta en EaD

Diseño y Gestión Educativa

Dr. Javier Desse

Médico Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas
Diplomatura en Diseño y Gestión en Educación a Distancia (U N S A M)

Coordinación Informática

Dr. Carlos Castarato

Director del Comité de Informatica de SATI

Nicolás Szenk

Empresa Connmed

“El aprendizaje se presenta como un camino constante hacia la promoción humana en todos sus ámbitos y cuando aparece la demanda de capacitación permanente, la actualización de saberes y prácticas profesionales reconocemos una limitación fuertemente marcada por tiempos y distancias, para acercarse a centros especializados que brinden ofertas de actualización permanente, especializadas y de calidad”. Este es uno de los motivos más fuertes para iniciar este proceso

<u>Indice</u>	
Objetivos	Pag. 6
Contenidos	
Introducción	
Definición y Patogenia de la Fiebre	
Evaluación Clínica inicial del paciente febril	Pag. 8
Hemocultivos	Pag. 10
Focos posibles de infección	Pag. 11
Causas No infecciosas de elevación de la Temperatura	Pag. 18
Tratamiento	Pag 21
Conclusiones	Pag 24
Puntos Relevantes	Pag. 25
Bibliografía	Pag 29

Objetivos

1. Detectar las causas infecciosas y no infecciosas que habitualmente cursan con fiebre.
2. Caracterizar, identificar y diagnosticar la enfermedad grave detrás del episodio febril.
3. Ser capaz de identificar las poblaciones más susceptibles a infecciones.
4. Interpretar la epidemiología de las enfermedades que cursan con fiebre.
5. Aplicar e interpretar los exámenes complementarios de diagnóstico a fin de racionalizar la utilización de tecnología compleja con potencial morbilidad.

Contenidos

1. Definición y patogenia de la fiebre.
2. Elementos de medición de la temperatura y sitios corporales adecuados para su medición.
3. Evaluación clínica del paciente crítico con fiebre.
4. Consideraciones epidemiológicas.
5. Utilidad e interpretación de los exámenes complementarios de diagnóstico.
6. Diagnósticos diferenciales en el paciente adulto febril.
7. Tratamiento empírico inicial de los cuadros febriles más comunes.
8. Elementos pronósticos de las enfermedades febriles.

Introducción

La fiebre es una respuesta estereotipada, cualquier inflamación o daño tisular sin importar que lo ocasione, puede aumentar la temperatura corporal. Estas causas pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas, los pacientes inmunocomprometidos o en los extremos de la vida, poseen riesgo mayor de presentar infección como causa subyacente al episodio febril.

A su vez, patología propia de los centros termorreguladores, puede producir elevación sostenida y con frecuencia extrema de la temperatura corporal. Este aumento de la temperatura no es fiebre, no sigue el ritmo circadiano y es más apropiado denominarla hipertermia.

Los pacientes en terapia intensiva, por la necesidad de soporte vital y de intervenciones médicas continuas, poseen un riesgo de infección intranosocomial elevado, lo que condiciona aumento de la morbilidad y mortalidad. Sin embargo, aún en este grupo de pacientes, sólo el 30 % de los episodios febriles en UTI se relacionan finalmente a un cuadro infeccioso.

Aún así, el aumento de la temperatura en pacientes críticos, sobre todo cuando este aumento se asocia a inestabilidad o progresión de enfermedad, hace que los médicos que tratamos pacientes de estas características ordenemos estudios complementarios y realicemos tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Por esto es esencial que conozcamos las ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos y el impacto epidemiológico de los tratamientos antimicrobianos

Definición y Patogenia de la Fiebre

La definición de fiebre es arbitraria. Consideramos fiebre a la elevación de la temperatura corporal por encima de la variación diaria normal ($37\pm 1^{\circ}\text{C}$), por consenso, definimos fiebre como la temperatura central encima de los 38°C . Tomar temperaturas menores como fiebre, y evaluar a los pacientes con los

exámenes complementarios que veremos más adelante, aumenta nuestra sensibilidad para documentar y diagnosticar episodios infecciosos en UCI, pero la especificidad decae en demasía. En cambio si tomásemos temperaturas más elevadas, nuestra sensibilidad sería muy baja y dejaríamos de evaluar pacientes potencialmente infectados¹. Por eso se toma un punto de equilibrio.

 ***Si bien en los pacientes en terapia intensiva el ritmo circadiano con frecuencia se altera, continúan siendo evidentes los cambios de la temperatura en distintos horarios del día. Aún en pacientes con fiebre esta variación sigue poniéndose de manifiesto.***

 ***La definición de fiebre es arbitraria y depende de variaciones individuales, por consenso se establece 38³⁰ C como límite a partir del cual se considera fiebre.***

En el hipotálamo anterior, se encuentra el centro termorregulador. El núcleo preóptico, recibe aferencias de receptores térmicos, distribuidos en la piel y el músculo, la respuesta es modulada por distintos mediadores, los más importantes son la interleuquina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Estos estimulan la producción de prostaglandina E2 (PGE 2) a nivel hipotalámico que produce aumento de la producción de calor y disminución de su pérdida.

Existen circunstancias en las que la acción termorreguladora se pierde, se diferencian de la fiebre porque no respetan el ritmo circadiano, este cuadro se conoce con el nombre de hipertermia², se caracteriza en general por temperaturas extremas, constantes a lo largo del día y con pobre respuesta a los antitérmicos.

FIEBRE ≠ HIPERTERMIA

Algunos efectos de la fiebre son positivos, ya que inhibe la replicación de algunos microorganismos, particularmente neumococos. Existe evidencia experimental que la fiebre inhibe el desarrollo bacteriano en modelos animales in vivo de infección por *S pneumoniae*, los animales en los que no se inhibió la respuesta febril presentaron menor mortalidad y el crecimiento bacteriano fue menor en este grupo.

Por otra parte en algunos pacientes el efecto de la temperatura se manifiesta a través del aumento del metabolismo basal, en pacientes ancianos o con escasa reserva funcional, ese aumento puede ser suficiente para descompensar estados patológicos subyacentes, como insuficiencia cardíaca, enfermedades vasculares o enfermedades del sistema nervioso central.

¿Cómo Medimos la Temperatura?

Las distintas áreas del cuerpo presentan importantes variaciones en la temperatura. Es crucial para la interpretación del cuadro inferir la temperatura central de los pacientes.

Existe actualmente gran variedad de elementos que pueden ser utilizados para la medición de la temperatura corporal. Los clásicos termómetros de mercurio, continúan siendo el instrumento más utilizado en nuestro medio. En las salas de terapia intensiva, es cada vez más común que nos encontremos con instrumentos electrónicos, termistores conectados a monitores y termómetros infrarrojos que utilizan en la medición la temperatura de la membrana timpánica en el oído medio. Cualquiera de estos elementos es de utilidad en tanto y en cuanto, se encuentren calibrados y su correcto funcionamiento sea corroborado periódicamente.

En la unidad de cuidados críticos, en algunas circunstancias, podemos medir

directamente la temperatura central por medio del uso de catéteres vasculares en sangre venosa mixta. La medición de la temperatura axilar, aunque practica, no es de utilidad en pacientes añosos, gravemente enfermos o con deshidratación o edemas (circunstancias estas, con las que nos encontramos con frecuencia en las unidades de pacientes críticos) La temperatura bucal en general es difícil de implementar porque en pacientes taquipnéicos, ventilados o con respiración bucal aunque puede ser de utilidad en algún grupo de pacientes³. El uso de medidores infrarrojos en oído medio podría ser adecuado^{4,5}, aunque la bibliografía es contradictoria, depende de los equipos que se utilicen³ y su calibración⁶. Se recomienda realizar al menos tres mediciones y utilizar la mayor temperatura registrada. El uso de temperatura rectal, es un método poco invasivo y validado, la temperatura es en general algo mayor que la temperatura central, sobre todo en pacientes con infección abdominal. La desinfección de los elementos de medición debe ser cuidadosa, ya que puede favorecer la contaminación cruzada con gérmenes multirresistentes en la ICU, particularmente enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido y enterococos resistentes.

Independiente de los elementos y el sitio de medición, es importante tomar en consideración circunstancias propias de los pacientes que pueden alterar los datos obtenidos. Es conveniente, corroborar los datos con más de una medición.

Evaluación clínica inicial del paciente febril

La prevalencia de infección en las unidades de cuidados críticos es alta en todo el mundo, en un estudio de corte europeo, el 45 % de los pacientes se

hallaban cursando una infección el día del estudio⁷. Sin embargo, existen cuadros clínicos que cursan con fiebre, y aún siendo su origen no infeccioso, ponen en riesgo la vida del paciente y debemos identificarlos rápidamente a fin de iniciar el tratamiento adecuado¹.

En la evaluación inicial del paciente febril en UCI, es importante considerar cuál fue el motivo de ingreso en a la unidad, si la fiebre fue síntoma en el ingreso o se desarrolló en el paciente en la unidad de cuidados críticos, si el cuadro comenzó en un paciente internado, cuanto tiempo luego de la internación comenzó y el lugar en el que el paciente se hallaba internado (sala general, UCI, epidemiología de las distintas áreas del hospital etc). En un estudio retrospectivo, el 74 % de los episodios febriles secundarios a infección comprobada pudieron ser diagnosticados luego de una evaluación cuidadosa y un único test diagnóstico. Existen protocolos de seguimiento de pacientes en UCI, que incluyen la vigilancia de catéteres, cambios radiológicos o de las secreciones bronquiales, vigilancia de heridas y de la presencia de escaras y seguimiento del aparato digestivo, incluyendo la alimentación, presencia o ausencia de ruidos hidroaereos y diarrea, que no solo sirven al conocimiento de la epidemiología y la prevención, sino que ayudan en el diagnóstico precoz y el manejo adecuado⁷. Esta estrategia, demanda un compromiso activo y multidisciplinario del personal de salud involucrado en el cuidado de pacientes, incluyendo médicos, enfermeros, equipos de catéteres y kinesiólogos.

El uso previo o actual de tratamiento antimicrobiano, tiene importancia en predecir la flora que coloniza al paciente y los potenciales patógenos causantes del cuadro.

Los antecedentes de comorbilidades y condiciones previas del paciente son de vital importancia. Los riesgos asociados a condiciones clínicas específicas deben ser siempre tenidos en cuenta.

Al ser la fiebre una respuesta estereotipada al daño tisular, existe un número importante de patologías no infecciosas que cursan con elevación de la temperatura y esta posibilidad debemos tenerla en cuenta en la evaluación inicial. (tabla 1)⁸

Si bien la presencia de fiebre, rápidamente orienta a pensar en infección, los pacientes añosos, gravemente enfermos o inmunocomprometidos pueden presentar infección sin elevación de la temperatura o más aún con hipotermia.

Como ya dijimos, cualquier noxa que afecte los tejidos, puede desencadenar respuesta inflamatoria local, algunas veces sistémica, generando mediadores que pueden elevar la temperatura aún sin infección.

Los pacientes que cursan las primeras horas de un postoperatorio (las primeras 48 hs.) frecuentemente presentan fiebre aunque la causa rara vez es infecciosa, de todas maneras estos pacientes requieren un examen clínico cuidadoso a fin de descartar infecciones del sitio quirúrgico de rápida evolución (Ej. clostridiales) o infecciones respiratorias. Los enfermos operados de urgencia, de mayor edad y con mayor carga de enfermedad, tuvieron fiebre con mayor frecuencia presentaron mayor mortalidad independiente de la causa infecciosa o no infecciosa de la fiebre⁹.

Existen situaciones en las que infecciones severas se presentan sin cambios en la curva térmica o con disminución de la temperatura por debajo de los niveles normales, es el caso de enfermos que reciben tratamiento con antiinflamatorios, desnutridos, añosos o algunos pacientes inmunodeprimidos, en estos individuos, con frecuencia se observan otros signos de compromiso infeccioso, ya sea clínicos o de laboratorio (taquicardia, taquipnea,

hipotensión, desorientación, leucocitosis, leucopenia o acidosis metabólica).

En pacientes que ingresan a la unidad por causas clínicas, es importante conocer antecedentes patológicos y personales (Ej. viajes, actividad laboral), ya que algunas enfermedades adquiridas en la comunidad pueden manifestarse tardíamente, cuando el paciente se encuentra internado en terapia intensiva como un nuevo episodio febril.

Dentro de la evaluación inicial de los pacientes, realizaremos examen clínico, si bien este en pacientes en la unidad de cuidados críticos muchas veces no es muy informativo, siempre debemos evaluar las heridas, sitios de venopuntura y demás dispositivos invasivos, de laboratorio, microbiológicos y radiológicos. Esta evaluación es costosa y puede significar incomodidad y en algunos casos, morbilidad para el paciente. La evaluación clínica por lo tanto es esencial, allí podremos definir si el paciente está estable, y si no tiene causas evidentes de fiebre no infecciosa (ej: flebitis superficiales), definiremos cuales son los exámenes complementarios necesarios. En pacientes estables y con baja probabilidad de infección (postoperatorios inmediatos), podemos, luego del examen clínico, tomar algunas horas, ver si la fiebre realmente se confirma y luego solicitar los estudios.

Frente a cultivos positivos, siempre debemos tener en cuenta algunas premisas, los cultivos de sitios estériles (ej: sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural etc), siempre son de gran valor aunque existe la posibilidad de contaminación de las muestras. Otros materiales, como las secreciones respiratorias o la orina, deben ser evaluados más cuidadosamente. En estos casos debemos considerar las siguientes posibilidades:

- ❖ **Infección**
- ❖ **Colonización**
- ❖ **Contaminación**

Quando nos referimos a infección, entendemos que se esta desarrollando una enfermedad que más allá de su repercusión en el huésped e independiente de la confirmación microbiológica (existe infección con cultivos negativos), tiene correlato anatomopatológico (esta distinción puede ser más difícil en pacientes con inmunodepresión) La contaminación y colonización son conceptos microbiológicos. La colonización se produce en sitios no estériles del organismo, por ejemplo: piel, tracto gastrointestinal, genitourinario, vías respiratorias. Estos gérmenes no producen enfermedad real. Una forma que utilizamos para intentar discriminar colonización e infección es la cuantificación de los gérmenes y obviamente el contexto clínico. Cuando nos referimos a contaminación en este módulo, lo hacemos para aquellos cultivos que siendo positivos, este positivo no expresa verdadera infección sino un falso positivo secundario a deficiencias en la elección, obtención y procesamiento de la muestra.

Hemocultivos

Los pacientes con episodios nuevos de aumento de la temperatura deben ser hemocultivados, ya que la evolución de una bacteriemia no detectada, y por ende no tratada puede ser mortal en corto plazo.

En pacientes estables es prudente confirmar los registros febriles en por lo menos dos oportunidades separadas por algunas horas, los pacientes neutropénicos deben ser cultivados al primer registro porque en estos casos urge comenzar con un esquema antibiótico.

Los pacientes en postoperatorios inmediatos, estables y sin otros signos de infección al examen físico, pueden ser observados 24 horas antes de tomar cultivos ya que en este periodo, la fiebre

raramente responde a causa infecciosa. Para optimizar el rendimiento, el volumen de sangre extraído debe ser de 10 ml por cada set de hemocultivos (repartido en la cantidad de frascos necesarios), y por lo menos deben ser obtenidos 2 sets de distinta venopuntura. La necesidad de hemocultivos adicionales, debe valorarse clínicamente y a la luz de los hallazgos obtenidos inicialmente¹⁰.

Para minimizar el riesgo de contaminación, la desinfección de la piel debe ser realizada con iodopovidona o alcohol yodado, dejando secar el desinfectante sobre la piel antes de realizar la venopunción (este tiempo es variable, alrededor de 2 minutos para la solución de iodopovidona y de 30 segundos para el alcohol yodado). En pacientes alérgicos al yodo puede utilizarse alcohol al 70 %¹⁰.

La tapa del frasco de hemocultivo también debe ser desinfectada con alcohol al 70 %¹⁰.

Existen gérmenes que de sospecharse deben intentar rescatarse en medios de cultivo especiales para aumentar la posibilidad de rescate, tal es el caso de las levaduras, *Fusarium*, *Histoplasma*, *Brucella spp* etc., en estos casos es conveniente consultar con el microbiólogo de la institución para conocer la disponibilidad de medios de cultivo especiales. En pacientes con antibioticoterapia, el uso de frascos de hemocultivos con resinas, puede aumentar el rédito en bacteriemias por algunos tipos de gérmenes.

Los hemocultivos, con frecuencia pueden arrojar resultados falsamente positivos, es el caso de la contaminación. Esta contaminación es más frecuente cuando no se respetan las normas adecuadas en la toma de las muestras. Cuando no se realizan dos venopunturas diferentes para obtener los distintos sets de hemocultivos es imposible definir la contaminación. En algunas series aún con el uso de técnicas adecuadas, hasta el 4 % de los hemocultivos tienen contaminación. Hemocultivos con

crecimiento de *Corynebacterium* spp, *Bacillus* distintos de *B. anthracis* y *Propionibacterium acnes* son casi siempre contaminantes. En general los hemocultivos con contaminantes se positivizan más tardíamente (debido al bajo inóculo).

Los pacientes que iniciaron o rotaron antibióticos en las 24 o 48 horas previas al episodio febril que estamos evaluando, sin evidencias de nuevo foco infeccioso, no deberían ser cultivados, salvo evidencias clínicas que lo justifiquen (sospecha de foco endovascular, foco no drenado o cuando la fiebre reaparece al “deescalar” tratamiento. En pacientes con antibioticoterapia más prolongada que comienzan con fiebre nuevamente, se justifica tomar cultivos cuando interpretamos que existe posibilidad de una nueva infección por gérmenes resistentes a los antibióticos que esta recibiendo el paciente.

Si ante el examen del paciente con fiebre, surge la posibilidad de un nuevo foco, el mismo debe ser estudiado, incluyendo los exámenes complementarios y cultivos que son adecuados. En todos los casos en que en un paciente gravemente enfermo se requieran cultivos, no deben suspenderse los antibióticos y retardar la toma de los cultivos hasta que bajen los niveles sanguíneos de los mismos. Si bien esta conducta potencialmente podría aumentar el rendimiento microbiológico, en infecciones graves, la conducta rápida, la toma de cultivos y la rotación empírica por antibióticos adecuados correlaciona con la sobrevida de los enfermos.

¿En que situaciones se deben tomar cultivos de sangre? ¿Cuántos deben tomarse? ¿Un hemocultivo positivo, es siempre sinónimo de infección?¹⁰

✍ Antes de continuar con los siguientes temas, piense en estos interrogantes. Tómese el tiempo para pensar sobre éstos interrogantes, antes de pasar a la lectura del próximo tema.

Focos Posibles de Infección

- **Infiltrados Pulmonares**

Los pacientes que presentan fiebre con infiltrados pulmonares nuevos, persistentes o progresivos deben ser cuidadosamente evaluados a fin de realizar un diagnóstico adecuado. La neumonía es la tercera causa de infección hospitalaria (detrás de la infección urinaria y la infección de sitio quirúrgico) y la de mayor mortalidad, es frecuente sobre todo en pacientes ventilados, según datos del sistema de vigilancia de infección nosocomial de EE.UU. (NISS), el 86 % de las neumonías intrahospitalarias se desarrollan en pacientes con ventilación mecánica. En el estudio europeo de prevalencia, más del 50 % de las infecciones en los pacientes en terapia intensiva fueron neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Dado que el retardo en el inicio de tratamiento adecuado al menos duplica la mortalidad, la aparición de fiebre en pacientes ventilados, aún sin semiología respiratoria obliga a la evaluación radiológica⁷.

El hallazgo de secreciones purulentas puede obedecer a las múltiples causas de irritación traqueobronquial que presentan los pacientes con asistencia ventilatoria mecánica, intubación, traqueotomía, aspiraciones frecuentes, broncoaspiración, traqueobronquitis

infecciosa y neumonía. En pacientes sin otra evidencia de neumonía, su aparición o persistencia no debe instar cultivar ni a instaurar tratamiento antibiótico. El cultivo de las secreciones invariablemente será positivo como expresión de colonización de la vía aérea.

Las atelectasias pueden ser causa de fiebre. La evaluación cuidadosa, clínica y radiológica puede sugerir la presencia de atelectasia, estos pacientes pueden ser evaluados si se mantienen estables con radiografía de tórax a las 24 hs luego de kinesioterapia intensa. Si el infiltrado persiste se debe realizar broncoscopia a fin de descartar neumonía o destapar el segmento afectado. La insuficiencia cardiaca congestiva, el tromboembolismo de pulmón, las reacciones secundarias a drogas, la hemorragia pulmonar y la injuria pulmonar aguda son patologías que pueden simular neumonía¹¹.

En caso de sospecharse neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), los métodos diagnósticos que se utilizan con mayor frecuencia son el lavado broncoalveolar (broncoscópico o no broncoscópico) o la toma de muestra con cepillo envainado, ninguna de las dos muestra ventajas claras con respecto a la otra, salvo que se desee investigar la presencia de anaerobios, para lo cual debe utilizarse la técnica del cepillo envainado. No existe consenso absoluto sobre el uso rutinario de cualquiera de estas dos técnicas aplicadas al diagnóstico de neumonía en pacientes sin inmunocompromiso. Estos métodos dependiendo del punto de corte son más o menos sensibles. Se basan en correlacionar el número de unidades formadoras de colonias obtenidas en la muestra, con la que existirían por gramo de tejido en el segmento pulmonar investigado. A su vez permiten conocer el agente etiológico. El lavado broncoalveolar a ciegas, puede ser un método útil en los sitios donde no se disponga la fibrobroncoscopia. El aspirado traqueal, si bien presenta baja

especificidad para el diagnóstico de neumonía, puede orientar en el diagnóstico etiológico si la flora rescatada (colonizante de la vía aérea) es claramente desplazante, si es posible cuantificar la muestra, el recuento superior a 10^5 - 10^6 unidades formadoras de colonias por ml de secreción, son sugestivos de infección. Cualquiera sea el tipo muestra que se considere, su obtención no debe retrasar el inicio de tratamiento antibiótico adecuado según la epidemiología de la unidad en la que trabajamos^{7, 12}

Los hemocultivos, si bien tienen un rédito bajo, de ser positivos, identifican el patógeno causante y podrían tener valor pronóstico en cuanto a complicaciones y mortalidad^{7, 13}. En los pacientes con sospecha de NAV se deben obtener dos sets de hemocultivos. En la figura 1, se esquematiza el manejo de la NAV.

En pacientes con neumonía, la persistencia de fiebre con tratamiento antibiótico adecuado obliga a descartar complicaciones que requieren drenaje; empiema y neumonía necrotizante con absceso de pulmón.

En pacientes con distres respiratorio del adulto, la fase fibroproliferativa es causa frecuente de fiebre no infecciosa; estos pacientes, según Meduri deben ser evaluados con fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia ya que de confirmarse el diagnóstico y descartarse infección, pueden beneficiarse con alta dosis de esteroides. En pacientes en los que inicialmente se sospechó neumonía y se trató, si los cultivos son negativos, o el infiltrado resuelve rápidamente (24 hs), puede ser adecuado suspender los antibióticos dada la baja probabilidad de neumonía. En estos casos, 3 días de tratamiento antimicrobiano tienen un impacto epidemiológico limitado.

Aún con la dificultad del traslado de un paciente críticamente enfermo, la tomografía computada (TC) de tórax muestra ser un estudio valioso en la evaluación de pacientes sépticos con

foco no definido. La caracterización del espacio pleural y la definición de infiltrados pulmonares con frecuencia lleva a un cambio en la conducta terapéutica luego de la TC de tórax{Mirvis, #398}.

Además de la NAV, existen causas no infecciosas de infiltrado pulmonar y fiebre. En el manejo adecuado de la NAV, es imperativo instituir tratamiento adecuado temprano. Si posteriormente descartamos la infección, deben suspenderse los antibióticos. Si confirmamos el germen y la sensibilidad debemos reducir el espectro antimicrobiano para limitar el impacto ecológico de nuestros tratamientos.

- Catéter

Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, con frecuencia, tienen colocados dispositivos intravasculares con fines terapéuticos o de monitoreo. Dependiendo del tipo de unidad, del paciente y de los cuidados durante la inserción y permanencia del catéter, son el foco de infección. En el sistema de vigilancia de infección nosocomial de los EE.UU., el 87 % de las bacteriemias en UCI estaban relacionadas a catéteres intravasculares⁷. Estos dispositivos pueden provocar, infección en el sitio de entrada, el túnel, colonización del catéter o sepsis por catéter; en los tres casos la fiebre es un signo común. El riesgo de infección relacionada a catéter esta en relación con el tiempo de permanencia de los los catéteres, el material con el que esta construido, la frecuencia de manipulación del catéter, la localización y el calibre. La presencia de más de un lumen también aumenta el riesgo de infección¹⁴. En pacientes quemados, debido a la alta colonización bacteriana del tegumento el riesgo de infección se incrementa notablemente. Los catéteres impregnados con antibióticos, han demostrado reducir el riesgo de infección vinculada a catéter. Estos dispositivos

solo deben ser utilizados cuando a pesar de tomar todas las medidas de control, la infección relacionada a catéter continúa siendo importante¹⁵.

En los pacientes febriles, con inestabilidad en los que se sospeche sepsis relacionada a catéter, este debe ser retirado, reemplazado por nueva punción y enviado a cultivo por métodos cuantitativos o semicuantitativos de la punta y la porción subcutánea del catéter¹⁶. Previo a la remoción del catéter se deben obtener hemocultivos¹⁶. Si hay evidencias de infección del sitio de inserción, la secreción debe ser enviada al laboratorio para directo y cultivo. Si los síntomas de compromiso infeccioso no mejoran en el termino de las 48-72 hs, se deben buscar complicaciones de la bacteriemia asociada a catéter, endocarditis, localizaciones óseas, en sistema nervioso central y abscesos que pueden afectar cualquier órgano de la economía¹⁶. En pacientes con bacteriemia por *S aureus*, se debe realizar ecocardiograma transesofágico siempre que este disponible¹⁶. En la figura 2, se observa esquemáticamente el manejo de la infección vinculada a catéter. En pacientes no comprometidos, con catéteres de larga permanencia tunelizados, se puede realizar cultivo cuantitativo de los distintos lúmenes del catéter así como hemocultivos periféricos cuantitativos. Si existe infección del túnel es recomendable la extracción del catéter. En pacientes febriles estables, cuando la puerta de entrada esta no tiene signos inflamatorios y el catéter continúa siendo necesario, se puede optar por retrocultivar el catéter, junto con hemocultivos periféricos (en ambos casos cuantitativos o con métodos automatizados, que por la diferencia en el tiempo de positivización nos pueden dar evidencias que el catéter es el sitio primario de la bacteriemia)¹⁵.

Los catéteres deben ser tenidos en cuenta como probables focos de infección, en catéteres venosos centrales el riesgo de infección por día de

permanencia es de 3,3 %, en catéteres arteriales periféricos del 1,9 % y en venosos periféricos solo del 1,3 %. Con buena técnica de cuidado, los catéteres de larga permanencia tienen un riesgo de infección por día de permanencia cercano al 1%.

Siempre, en pacientes con antecedentes de infección vinculada a catéter y fiebre persistente o reaparición de la fiebre al suspender el tratamiento debemos sospechar la presencia de complicaciones, como endocarditis, tromboflebitis supurada y otras infecciones secundarias.

- Examen de la piel

En la evaluación inicial de los pacientes con fiebre debemos prestar especial atención a la presencia de lesiones externas. En muchos casos estas constituyen el foco de la fiebre, y debemos descartar la presencia de inflamación en catéteres periféricos, en sitios de punción, como ya se dijo en la puerta de entrada de catéteres centrales. Debemos evaluar siempre las heridas quirúrgicas, sin dejar de prestar atención a la salida de drenajes (aún cuando estos ya hayan sido retirados) o áreas cercanas a ostomías (colostomía, traqueostomía). Las heridas con mayor probabilidad de infección son las realizadas en urgencia, que involucran sitios con alta colonización por gérmenes o infección previa.

Siempre hay que revisar íntegramente al paciente sin olvidar las zonas de decúbito (dorso, talones, glúteo, trocánteres) en búsqueda de escaras. Se debe revisar la región perineal especialmente en sujetos con inmunocompromiso.

- Foco Abdominal.

El origen abdominal del episodio febril, debe sospecharse en enfermos que han sido sometidos recientemente a cirugía abdominal, por peritonitis secundaria, sangrado gastrointestinal o cáncer gástrico, o los que ingresan por

pancreatitis o reciben tratamiento con alta dosis de corticoides. Los pacientes que se hallan por periodos prolongados en la unidad de cuidados intensivos, sin alimentarse o con nutrición parenteral total, poseen alto riesgo de colecistitis alitiásica.

Los pacientes en los que se sospechan abscesos abdominales o peritonitis terciaria, pueden ser evaluados inicialmente con ecografía, que presenta la ventaja de poder realizarse sin trasladar al paciente, en especial si están inestables, tienen alteraciones del hepatograma o reacción dolorosa a la compresión en hipocondrio derecho. Si la ecografía no es diagnóstica, los pacientes deben ser sometidos a tomografía computada con contraste oral (o por SNG) y si es posible endovenoso ya que esta última supera ampliamente la sensibilidad de la ecografía sobre todo en colecciones interasa. La tomografía computada, puede ser también terapéutica, utilizada como guía para realizar drenaje percutáneo¹⁷. Esta técnica, siempre que se posea experiencia es de elección, ya que tiene menor morbilidad en pacientes graves. La cirugía convencional se reserva para pacientes con peritonitis difusa, con fracaso de procedimientos percutáneos previos o en los cuales no pudo establecerse el diagnóstico aunque existe fuerte sospecha de foco abdominal. En este último caso, el uso de laparoscopia diagnóstica, que en algunos centros puede realizarse en la misma unidad de cuidados críticos, es útil, disminuyendo los riesgos de la cirugía convencional en pacientes críticos¹⁷.

Una vez detectado el origen abdominal de la fiebre, se requiere en la mayoría de los casos asociar al tratamiento antibiótico el drenaje quirúrgico o percutáneo. Si el drenaje o los antibióticos no son adecuados, persiste leucocitosis y fiebre, perpetuando la respuesta inflamatoria con la posibilidad de evolución a falla multiorgánica. El

retraso en el tratamiento quirúrgico de los eventos abdominales, se asocia a un gran incremento en la mortalidad. Por lo tanto ante la sospecha, los pacientes deben ser rápidamente evaluados por el cirujano¹⁷.

La colitis pseudomembranosa se presenta comúnmente en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico aunque puede desarrollarse en pacientes gravemente enfermos que no han recibido antimicrobianos. Los pacientes presentan deposiciones diarreicas, en general más de dos diarias, con o sin fiebre, habitualmente el recuento de leucocitos en materia fecal es elevado (mayor de 5 por campo de gran aumento). En los pacientes donde se descarta la alimentación enteral como causa de diarrea, o la presencia de pseudodiarrea secundaria a bolo fecal, la evaluación debe realizarse a través de la búsqueda de toxina para *C. difficile*, en caso de una primera muestra negativa debe enviarse a laboratorio una segunda muestra, de esta forma, el rendimiento diagnóstico es cercano al 85 % en el caso del enzoinmunoensayo o 91 % en el análisis sobre cultivo de tejido. El cultivo demanda 3 días y no es específico ya que no todas las cepas de *C. difficile* son toxigénicas. En algunos pacientes la visualización directa a través de la colonoscopia o rectosigmoidoscopia puede ser útil, fundamentalmente por la rapidez en el diagnóstico y por la posibilidad de realizar el diagnóstico en pacientes con megacolon tóxico o con ílio postoperatorio que pueden presentar colitis pseudomembranosa sin diarrea. En estos pacientes es adecuado suspender los antibióticos si es posible, iniciar tratamiento con metronidazol y podría ser útil el uso de agentes prebióticos.

El desarrollo de colecistitis alitiásica, es una causa de fiebre de origen no infeccioso. Los factores de riesgo implicados incluyen la ventilación mecánica con PEEP, reposo del tracto

intestinal uso de opioides y nutrición parenteral. Los síntomas más allá de la fiebre son escasos porque los pacientes se hallan frecuentemente sedados y ventilados. La nutrición enteral precoz es el mejor método de prevención de la colecistitis alitiásica.

- Foco Urinario

Las definiciones del sistema de vigilancia de infección hospitalaria, no son adecuadas para evaluar la infección urinaria en terapia intensiva. La presencia de catéter vesical esta invariablemente asociada a la colonización con gérmenes Pero la bacteriemia por esos mismos gérmenes es un evento raro.

El antecedente de cirugía urológica, nefrostomía percutánea, colocación de catéteres doble J y obstrucciones urinarias son factores asociados a infección urinaria. En pacientes con estas características, es adecuado considerar la infección urinaria, tomar muestras para cultivo y realizar tratamiento en base a los hallazgos.

En pacientes con catéter vesical, la toma de muestra se debe realizar por punción proximal de sonda, previo clampeo y desinfección de la zona de punción. Si el examen en fresco y / o el cultivo de orina muestra levaduras, es conveniente el recambio de la sonda con obtención de nueva muestra a fin de confirmar la presencia de levaduras en la vejiga..

En los pacientes no cateterizados, el urocultivo se debe tomar luego de higiene perineal adecuada, del chorro medio por micción espontánea. El sedimento de orina es de relativa utilidad, la falta de reacción inflamatoria en pacientes no neutropénicos con cultivo positivo, es indicativo de bacteriuria y no necesariamente de infección.

Las características macroscópicas de la orina en pacientes sondados por largos periodos son engañosas. En general la turbidez de la orina se asocia a la precipitación de cristales y no a piuria.

Todos los pacientes con catéter vesical permanente, con el tiempo presentan colonización significativa. Esta colonización salvo pacientes especiales (ej. trasplante renal, prequirúrgicos), no debe ser tratada si no se acompaña de clínica.

El riesgo de la infección urinaria baja en los pacientes críticos reside en la potencial bacteriemia por infección ascendente, secundaria a obstrucción con aumento de la presión intravesical o alteraciones anatómicas del árbol urinario. En pacientes sin los factores anteriores la bacteriemia secundaria a infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados es un evento raro, con una incidencia que no supera el 1-2 % de los episodios de colonización en pacientes cateterizados⁷.

Una vez solucionado el problema que llevo a la cateterización vesical, el catéter debe ser retirado sin demora.

La bacteriemia secundaria al foco urinario es un evento raro en pacientes sin anormalidad de la vía urinaria o cirugía urológica reciente. La presencia de fiebre y urocultivo positivo no es suficiente para adjudicar el cuadro a infección urinaria.

- Sinusitis

La sinusitis es causa de fiebre en pacientes críticos y debe ser investigada posteriormente a descartar los focos más comunes. Raramente se presenta en forma bacteriémica o como causa de descompensación de los pacientes si no existe inmunocompromiso.

En pacientes con fiebre prolongada en UCI, sin otro foco que la justifique es adecuado realizar tomografía computada de senos paranasales y eventual punción si se detecta alguna anormalidad¹⁸.

La sinusitis debe ser tenida en cuenta en pacientes en los que exista obstrucción

del drenaje de los senos paranasales. En un estudio prospectivo reciente, la incidencia de sinusitis fue de 12 casos por 1000 días paciente y de 19,8 casos por 1000 días de sonda nasointestinal. La alta colonización nasofaríngea con bacilos gramnegativos de los pacientes graves, la alimentación a través de sonda nasointestinal, sedación y score de Glasgow menor o igual a 7 fueron los factores de riesgo significativos en ese estudio.

En aquellos pacientes que presentaron trauma (en especial TEC) como motivo de ingreso a cuidados críticos, la infección de colecciones de sangre en senos maxilares, etmoidales y frontales son focos a tener en cuenta.

Si se sospecha sinusitis, es conveniente evaluar a los pacientes con tomografía computada de los senos paranasales. La ecografía puede ser de utilidad. Las radiografías convencionales son de uso limitado por la baja sensibilidad para el diagnóstico en esta población de pacientes. La punción del seno maxilar, bastante accesible es el método de elección para confirmar el diagnóstico y definir la etiología. Si en la punción de los senos, se obtienen secreciones purulentas, se debe iniciar tratamiento antibiótico hasta definir la etiología o descartar la infección por los resultados del cultivo.

En pacientes con criterio tomográfico que avale el diagnóstico de sinusitis, la punción del seno confirma la infección entre el 35 y 38 % de los casos.

El riesgo de sinusitis nosocomial, disminuye sensiblemente cuando se utilizan sondas orogástricas u oroenterales, lo mismo que evitando la intubación nasotraqueal⁷.

El control de la sinusitis en pacientes críticos es importante dada la posibilidad de extensión de la infección a sitios contiguos incluyendo sistema nervioso y pulmón¹⁹.

- Foco Neurológico

En pacientes neurológicos, la elevación

de la temperatura, cualquiera sea la causa, determina peor pronóstico, con mayor mortalidad, prolongación de la estadía en UCI y mayor posibilidad de secuelas.

Las infecciones intrahospitalarias del sistema nervioso central, en pacientes con inmunidad normal que no han sido sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, son excepcionales o han sufrido trauma craneoencefálico o facial. Aún en aquellos pacientes que internados desarrollan fiebre y deterioro del sensorio, el diagnóstico de meningitis es un diagnóstico muy poco probable.

Se debe tener en cuenta especialmente el foco meníngeo en pacientes con elevación de la temperatura, antecedentes de traumatismo encefalocraneano (con fístula de LCR o fractura de senos paranasales o base de cráneo), postoperatorios de neurocirugía y pacientes con shunt o ventriculostomía. El uso de profilaxis prequirúrgica, disminuye el riesgo de complicaciones infecciosas posteriores. Los esquemas de profilaxis deben ser utilizados en la preinducción anestésica, debiendo cubrir predominantemente *S aureus* que es responsable de más del 80 % de las infecciones en postoperatorios de neurocirugía. La profilaxis no debe prolongarse más allá de las 24 hs del postoperatorio.

En la evaluación de pacientes con sospecha de infección posquirúrgica del sistema nervioso central es necesario obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo. La celularidad muy elevada con predominio de polimorfonucleares puede orientar en el diagnóstico. La determinación de ácido láctico en el LCR también ha demostrado ser de utilidad en algunas series. El resto de los análisis del LCR (glucorraquia, proteinorraquia) pueden sufrir alteraciones duraderas luego de la cirugía y su utilidad en el diagnóstico es realmente limitada.

La infección de los dispositivos de drenaje, puede manifestarse por fiebre

de bajo grado y disfunción del shunt.

El uso de catéteres para drenaje externo de líquido cefalorraquídeo o medición de la presión intracraneana, se asocia a riesgo de infección. El riesgo es mucho mayor con los catéteres intraventriculares que se utilizan para drenaje de LCR que con los sensores intraparenquimatosos de fibra óptica. La presencia de fiebre y leucocitosis, junto con alteraciones del LCR con pleocitosis neutrofílica, hipogluorraquia y elevación de las proteínas orientan a pensar en infección. Se debe obtener LCR para gram y cultivo del drenaje ventricular o de punción lumbar. Si se confirma la infección, se debe comenzar con antibióticos sistémicos y eventualmente en gérmenes resistentes a antibióticos con buena difusión a través de la barrera hematoencefálica, o los cultivos persisten positivos a pesar del tratamiento, se debe considerar la vía Intratecal. El material debe ser removido y eventualmente, de ser necesario, recolocado.

La presencia de catéteres epidurales, para analgesia o drenaje del LCR puede también constituir un foco infeccioso.

Cada vez es más frecuente el uso de dispositivos neuroestimuladores para el tratamiento de la rigidez secundaria a enfermedades neurológicas (ej: parkinson). La infección de estos dispositivos puede involucrar el bolsillo o el túnel de los electrodos. En cualquier caso, se debe extraer el dispositivo y los electrodos además del tratamiento antimicrobiano.

Con frecuencia, ante la falta de foco evidente que justifique la elevación de la temperatura en un paciente en UTI (sobre todo si sufrió traumatismo encefalocraneano o una neurocirugía) se denomina a la misma "fiebre central". Esta entidad puede ser causada por lesiones ocupantes de espacio o trauma del SNC, cuando éstos asientan en áreas hipotalámicas o base del cerebro; puede o no estar relacionada con bradicardia; es generalmente elevada y

sostenida (en meseta) y con poca respuesta a los antitérmicos. Este cuadro que en realidad es hipertermia y no fiebre, muchas veces es inducido por fármacos, por ello se recomienda suspender aquella medicación que no sea esencial en ese momento del paciente.

 **Con qué frecuencia, pacientes sin procedimientos que involucren el sistema nervioso central desarrollan meningitis intrahospitalaria?**

 **Como se verá y surge de la experiencia de cada uno, estos son solo algunos de los probables orígenes de la fiebre que debemos investigar. La tasa de infección varía en las distintas unidades y depende de la gravedad de los pacientes y de la necesidad de soporte que estos requieran**

Causas no Infecciosas de Elevación de la Temperatura

No menos importantes que las causas infecciosas antes descritas, son las causas no infecciosas (tabla 1). La sospecha y el diagnóstico adecuado permiten realizar el tratamiento indicado y reducen sustancialmente los costos. A su vez se disminuye la presión de selección al utilizar menos antibióticos de amplio espectro como tratamiento empírico inadecuado de patologías no infecciosas⁸. Cualquier daño tisular puede desencadenar fiebre y respuesta inflamatoria. Independiente de la causa que la genera, la respuesta es estereotipada. Los estados febriles extremos, por debajo de los 38²°C o por encima de los 41°C, mayormente obedecen a causas no infecciosas. La presencia de buen estado general o mejoría del paciente aún con elevación de la temperatura sugieren causas no infecciosas. En general se presenta con bradicardia relativa y sin otros signos de

respuesta inflamatoria. Sin embargo algunas causas pueden llevar a deterioro hemodinámico y falla multiorgánica (ej. pancreatitis)²⁰.

La fiebre en el postoperatorio inmediato, casi nunca responde a causa infecciosa. En series extensas que se ocuparon de la problemática de la fiebre, los pacientes en las primeras 48 hs del postoperatorio, que presentan fiebre con examen físico normal, la causa de la fiebre era casi excluyente: inflamación secundaria al trauma quirúrgico. En estos pacientes, luego de tomar dos muestras para hemocultivos, se puede tomar conducta expectante, monitoreando la evolución del paciente. En un estudio prospectivo, la fiebre en el postoperatorio en la UCI fue de causa no infecciosa en el 70 % de los casos, particularmente si el episodio febril se iniciaba en las primeras 72 hs. luego de la cirugía. Los episodios febriles que se inician más allá de las 96 hs. de la cirugía son con mucha frecuencia de causa infecciosa.

Luego de postoperatorios de cirugía ortopédica, particularmente cuando se fresan huesos largos, es común la presencia de fiebre. En pacientes inestables luego de este tipo de cirugía debemos descartar la presencia de embolia grasa, que cursa con fiebre, inestabilidad hemodinámica, disnea y en ocasiones afectación del sistema nervioso²¹.

La fiebre asociada a medicamentos es responsable hasta del 10 % de los episodios febriles nosocomiales. Responde a distintas causas, la más común es hipersensibilidad, ya sea a la droga o sus metabolitos, suele requerir un periodo previo de sensibilización antes de manifestarse y puede aparecer aún luego de mucho tiempo de haber comenzado el tratamiento. Puede acompañarse de rash, artralgias, síndrome similar lupus, etc. Las drogas más comúnmente implicadas son los antimicrobianos, sobre todo los β-lactámicos; los antiarrítmicos, procainamida y quinidina; los

anticonvulsivantes como la difenilhidantoina, que a su vez suele dar alteración del hepatograma y los antihipertensivos, especialmente metildopa. El tiempo desde el comienzo de la administración de la droga y la aparición de fiebre puede ser muy variable. En algunos casos solo aparece luego de la suspensión y reinicio de la droga.

Otros mecanismos involucrados en la fiebre inducida por medicamentos son las reacciones idiosincrásicas como la hipertermia maligna (inducida por el uso de anestésicos inhalados: halotano, isoflurano y enflurano) y el síndrome neuroléptico maligno (asociado al haloperidol y fenotiazinas), la primera por alteración en la regulación del calcio en las células musculares, mientras en el segundo caso intervendría el bloqueo de los receptores dopaminérgicos centrales. El cuadro clínico presenta rigidez muscular, temperatura extremadamente elevada, taquicardia y presión arterial lábil (se debe considerar en pacientes con éstas características que regresan de quirófano o debieron ser sedados con neurolépticos). Con deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa, un número importante de drogas puede producir hemólisis y fiebre. Relacionados a la administración de la droga y de aparición en el momento del goteo y limitado a este periodo se observa fiebre por pirógenos incluidos en la medicación aunque el mecanismo que desencadena la elevación de la temperatura no es muy claro, tal es el caso de la anfotericina B. Algunas drogas interfieren la producción o la eliminación de calor, los agonistas adrenérgicos y la hormona tiroidea exógena, aumentan la producción de calor mientras que drogas con efecto colinérgico (ej: antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos), bloquean la disipación. La formación de abscesos estériles en los sitios de inyección y las flebitis de causa química son otros ejemplos de fiebre no infecciosa. Los factores

estimulantes de colonias, el interferón, la eritropoyetina y la interleuquina 2 y otros agentes con actividad biológica, estimulan la producción de pirógenos endógenos y la aparición de fiebre dentro de las 24 hs de su administración.

Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes son causas de fiebre prolongada y deben ser correctamente identificadas para comenzar con el tratamiento correcto, ya que algunas de ellas pueden evolucionar rápidamente y causar importante morbimortalidad.

El hipertiroidismo, la tormenta tiroidea, y la insuficiencia suprarrenal causan elevación de la temperatura y trastornos hemodinámicos, si no se identifican y se tratan adecuadamente pueden llevar al óbito.

Las reacciones transfusionales, son causa de fiebre. En algunos casos, la presencia de pirógenos en los productos transfundidos es responsable de la fiebre, en otros casos, la incompatibilidad y la hemólisis son la causa de fiebre no infecciosa, la frecuencia es rara, con una incidencia menor al 0,002 % de las transfusiones. En raros casos, la contaminación con bacterias, causa una verdadera infección que es responsable de la fiebre²².

Las reacciones febriles no hemolíticas complican hasta el 6 % de las transfusiones, la incidencia supera el 30 % cuando se transfunden plaquetas.

Asociado a las transfusiones y alejado de estas, puede observarse fiebre secundario a enfermedades virales (CMV, EBV, Parvovirus B 19 etc). HIV y hepatitis B y C son extremadamente raras, estas últimas no suelen cursar con fiebre²².

En modelos experimentales, no se pudo asociar la presencia de atelectasias con fiebre, sin embargo en pulmones atelectasiados, la producción de mediadores inflamatorios que podrían desencadenar aumento de la temperatura se hallan aumentados.

La pancreatitis, la lisis tumoral, el infarto de miocardio, el síndrome de Dressler, y

post-pericardiotomía, el postoperatorio en las primeras 24 horas, sobre todo de cirugía ortopédica, la fase fibroproliferativa del distres respiratorio del adulto, el tromboembolismo de pulmón y la trombosis venosa profunda, la reabsorción de hematomas y la hemorragia intracerebral o subaracnoidea, son todos ejemplos de fiebre originada en la destrucción y reparación tisular, sin estar implicada la infección en forma directa.

Recordar que la presencia de leucocitosis (con fórmula desviada a la izquierda), fiebre y parámetros similares a la sepsis pueden estar presentes en pacientes críticos que presentan una hemorragia digestiva; infarto agudo de miocardio (obliga a realizar en ECG en pacientes bajo sedo-analgésia), isquemia intestinal, pancreatitis aguda, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos luego de un traumatismo suelen presentar fiebre, la posibilidad que causas infecciosas y no infecciosas sean responsables del cuadro se iguala en estos individuos. Estos enfermos presentan verdadero deterioro inmunológico postrauma, sobre todo si requirieron cirugía y esplenectomía. Las infecciones en general responden a neumonía aspirativa, sepsis por catéter, fracturas expuestas infecciones del sistema nervioso central y procedimientos quirúrgicos diagnósticos o terapéuticos. La reabsorción de hematomas y la reparación tisular, además de las serositis por sangrado pleural o peritoneal y la fiebre medicamentosa, especialmente anticonvulsivantes, son causas de elevación de la temperatura, de origen no séptico, en estos pacientes. Las lesiones hipotalámicas, tumorales, isquémicas o hemorrágicas con frecuencia, desencadenan fiebre de causa central.

- Pacientes con fiebre y neutropenia

Este grupo de pacientes en UCI presenta un desafío especial. Está claramente demostrado que estos enfermos se benefician del inicio de tratamiento empírico con antibióticos ante la presencia de fiebre²³. Esto es dado porque en esta población la posibilidad de una infección bacteriana o micótica tras del episodio febril es mucho más elevada que en la población general. Para la definición de fiebre, tomaremos los mismos parámetros de temperatura ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$)²⁴. La neutropenia, la definiremos como menos de 500 neutrófilos o menos de mil con caída esperada a menos de 500 células/mm³. Una vez evaluado el paciente, realizados los hemocultivos y determinado si existe algún foco o la fiebre es sin focalización especial, debemos iniciar tratamiento empírico sin dilación. El soporte y los tratamientos adicionales en el contexto de sepsis y shock séptico deben ser los mismos que en el grupo de pacientes sin inmunocompromiso²⁵.

Aunque la radiografía simple de tórax continúa siendo la principal herramienta diagnóstica, el uso de tomografía computada (TC) en la evaluación de pacientes inmunocomprometidos con posible enfermedad pulmonar, se asocia a mayor chance de sobrevida en el caso de infecciones oportunistas. La sensibilidad y la especificidad de la TC hacen que su análisis de costo efectividad sea favorable²³.

Existen situaciones clínicas en las que difícilmente podamos obviar la utilización de la TC:

1. Pacientes con neutropenia severa, con radiografía de tórax inespecífica o normal. En estos pacientes la posibilidad de diagnosticar infección pulmonar, lo que posibilita procedimientos diagnósticos es alta con el consecuente tratamiento específico.
2. En el diagnóstico temprano de procesos pulmonares en pacientes con

inmunocompromiso secundario a trasplante de órganos u otras causas medicamentosas.

3. En pacientes con HIV, en los que se sospeche patología pulmonar. Sirve para confirmar o descartar el diagnóstico.
4. Definir el tipo y localización en el caso de requerir diagnóstico invasivo. Como guía en la realización de punción guiada.
5. La información obtenida con la TC puede, al definir mejor las imágenes restringir las posibilidades diagnósticas (por ejemplo al mostrar signos con mayor especificidad que los que pueden observarse en la radiografía simple)

En estos pacientes además de patología bacteriana, debemos considerar patología fúngica, especialmente aspergilosis, particularmente en aquellos con neutropenia prolongada

Tratamiento

La fiebre, constituye parte de la respuesta adaptativa ante la injuria tisular, de hecho pacientes que logran instrumentar respuesta febril y leucocitosis en respuesta a neumonía presentan menor mortalidad que aquellos que se mantienen afebriles y sin leucocitosis (4 Vs 28 %). Aún en pacientes graves, con infecciones por *E coli* o *P auruginosa*, presentan mejor pronóstico si tienen fiebre. No se conoce realmente que el tratamiento con antitérmicos brinde algún beneficio fuera de los pacientes patología del sistema nervioso central. No existen evidencias que temperaturas menores a 41.5° C no persistentes sean perjudiciales. Existe al menos un estudio, que fue interrumpido dado que en el grupo en el que se controló agresivamente la temperatura mediante el uso de paracetamol y medios físicos, la mortalidad fue mayor que en el grupo con el cual se fue más permisivo²⁶, estos datos coinciden con información experimental que muestra

que animales asignados a control de la temperatura tienen mayor mortalidad²⁷. Aún en los niños, es dudoso el efecto protector de los AINEs sobre el desarrollo de convulsiones febriles. Incluso los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen per se la oferta de oxígeno al miocardio al producir vasoconstricción coronaria. De esta manera, salvo en pacientes que la temperatura supere los 41° C o la reserva funcional sea pobre y la demanda metabólica pueda descompensar al enfermo o en aquellos con daño neurológico agudo²⁸, no deberían indicarse antipiréticos. Existe evidencia experimental en modelos animales de shock séptico que muestra que el tratamiento de la respuesta febril, con medios físicos paracetamol, disminuye la sobrevida. Los animales que no recibieron antitérmicos tenían niveles más altos de proteínas de shock térmico 70 y mejor respuesta fisiológica incluyendo mejor función respiratoria y niveles más bajos de ácido láctico²⁹. La administración intermitente de antipiréticos, puede causar mayor disconfort que la fiebre misma, provocando oleadas de sudoración. El uso de medios físicos como hielo o baños fríos, sin acompañarlos de fármacos antipiréticos, provoca vasoconstricción periférica contribuyendo en un segundo tiempo a aumento de la temperatura por disminución de la pérdida de calor. El tratamiento de la fiebre puede ser realizado con medios físicos, en el caso de la hipertermia, estos métodos son útiles, pero en la fiebre solo aumentan la pérdida de calor, situación a la que el hipotálamo responde con generación de mayor calor. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y paracetamol, en general es efectivo, logrando disminuir aproximadamente un grado la temperatura a las dosis usualmente recomendadas.

Ante la necesidad de utilizar antiinflamatorios no esteroideos, debemos tener en cuenta los efectos adversos de estas drogas. El deterioro de la función renal, el sangrado gastrointestinal y las alteraciones plaquetarias son solo algunos de los posibles efectos no deseados de estos fármacos. El uso de cualquier AINE aún en dosis habituales se asocia a caída transitoria del filtrado glomerular y puede agravar o precipitar insuficiencia renal.

El paracetamol a dosis adecuadas es más seguro en el contexto de deterioro de la función renal o posibilidad de sangrado digestivo.

El uso de medios físicos para disminuir la fiebre en general no es beneficioso, produce un efecto rebote con vasoconstricción, habitualmente contraproducente. En casos de hipertermia, el uso de medios físicos es más adecuado. Tanto los sistemas de enfriamiento externo como los intercambiadores de temperatura en la circulación venosa son de utilidad³⁰.

✍ La terapia antitérmica podría resultar beneficiosa en pacientes con patología cardiovascular o del sistema nervioso central asociada.

✍ El ácido salicílico no debe ser usado en niños. Esta droga está relacionada al desarrollo de síndrome de Reye cuando es utilizada en niños y púberes.

Es necesario al pensar en el tratamiento antibiótico considerar las posibles colonizaciones, contaminaciones y las verdaderas infecciones ya que solo los pacientes con infección se benefician del tratamiento antimicrobiano.

Se han postulado exámenes de laboratorio que podrían ser de utilidad en el discernimiento de la causa de la fiebre,

ayudando a identificar aquellos casos en los que la fiebre a causa de infecciones bacterianas. Tal es el caso del dosaje cuantitativo de procalcitonina. Este marcador también se eleva en pacientes que presentan inflamación secundaria a otras causas como trauma o cirugía y por lo tanto su utilidad es limitada en la población de la que nos estamos ocupando. En un estudio, que se comparó con bacteriemia comprobada, la sensibilidad fue de 54 % y la especificidad 70 %, por los datos disponibles hasta el momento, este estudio no debe ser incluido sistemáticamente en la evaluación de pacientes con fiebre en cuidados críticos³¹. Valores bajos (< 0.5 ng/ml), hacen que la infección generalizada o sepsis sean poco probables. Sin embargo aún con valores bajos pueden observarse cuadros infecciosos localizados que luego pueden evolucionar a sepsis y sepsis grave. En el futuro, el dosaje de marcadores séricos de inflamación como IL-6 y C₃, podrán ser de utilidad ya que aparentemente correlacionan positivamente con la presencia de hemocultivos positivos. La proteína C reactiva, también ha sido evaluada como marcador temprano de infección en pacientes con respuesta inflamatoria. La medición debe ser cuantitativa y el punto de corte es de 8 mg/dl. Este valor otorga según Sierra y col. una sensibilidad del 94.3% y especificidad de 87.3%³²

En el tratamiento empírico inicial con antimicrobianos, debemos considerar el foco infeccioso, la epidemiología (tiempo de internación o internaciones recientes, tratamientos antibióticos previos, cirugías, inmunocompromiso, aislamientos previos de microorganismos etc), la disponibilidad de exámenes directos (tinciones de Gram) u otras técnicas de diagnóstico rápido como la detección de antígenos o técnicas moleculares. En cualquiera de los casos, el tratamiento debe ser ajustado a los

resultados de los cultivos que realizamos previamente al inicio de la terapéutica empírica. Es vital conocer la sensibilidad de los aislamientos de la unidad en la que ejercemos para poder tener éxito en la selección del tratamiento empírico. Existen cuadros infecciosos en terapia intensiva, como la neumonía asociada a la ventilación mecánica o la bacteriemia, en los que el retraso del tratamiento adecuado implica duplicar la mortalidad del paciente. Esto es cierto para neumonía y bacteriemia. En pacientes graves, el uso de antibióticos inapropiados en primera instancia o el retardo en el inicio del tratamiento³³, condiciona un significativo aumento de la mortalidad que no se iguala aún rotando los antimicrobianos cuando disponemos de la información microbiológica. Existen predictores de infección por gérmenes multirresistentes, en el caso de la NAV, estos incluyen, la colonización previa con *P. aeruginosa* o *A. baumannii*, el comienzo de la neumonía luego del 7º día de ventilación mecánica, el uso de antibióticos previos de amplio espectro y la severidad de la enfermedad (APACHE II). A esto debemos sumarle, al elegir el esquema empírico, los patrones locales de sensibilidad y de estar disponible la información del examen directo de las secreciones respiratorias³⁴. En el tratamiento de la NAV, solo se debe incluir vancomicina en las unidades que tengan una alta prevalencia de aislamiento de *S aureus* meticilino-resistente en muestras respiratorias¹². En el caso de bacteriemia, como vimos previamente, el foco más probable son los dispositivos intravasculares. En este punto, el tratamiento empírico inicial debe incluir cobertura contra gram positivos (Vancomicina) y otros gérmenes según la epidemiología de la unidad. En pacientes con inmunocompromiso o enfermedad grave, se debe ampliar la cobertura contra gram negativos incluyendo *P. aeruginosa* (cefalosporinas de 3º o 4º generación o carbapenems con actividad frente a

pseudomonas) Cuando la sensibilidad este disponible, el esquema debe ser ajustado, en este punto es de utilidad el seguimiento estricto de la sensibilidad de los aislamientos de los pacientes, consensuando con microbiología la realización de test rápidos de sensibilidad, incluso cuando aún no se ha identificado totalmente el germen¹². Debemos intentar limitar lo más posible el uso de glicopéptidos, habida cuenta de la emergencia de enterococo vancomicinaresistente. Los esquemas previos que recibió el paciente también tienen gran impacto. Pacientes que recibieron tratamientos con drogas inductoras de betalactamasas (como por ejemplo ceftriaxona, es de esperar que presenten en un sucesivo episodio infeccioso, gérmenes resistentes productores de betalactamasas de espectro extendido, particularmente *Enterobacter spp* o *Klebsiella*.

✍ La estrategia para el tratamiento empírico de las infecciones en este grupo de pacientes graves, debe estar destinada a la cobertura de los gérmenes más probables, aún con el costo epidemiológico que esto implica. El seguimiento de los cultivos y el ajuste del esquema antibiótico en cuanto se disponga de la información microbiológica permitirá limitar al menos parcialmente este impacto “deescalando” la terapia y limitando la duración del tratamiento³⁵⁻³⁷.

La selección del esquema apropiado solo puede basarse en estos casos en el conocimiento profundo de la microbiología de la unidad donde trabajamos. Los gérmenes que más comúnmente quedan fuera del espectro seleccionado, son *P aeruginosa*, *Enterobacter spp* y *Candida spp*³⁸ Debemos tener en cuenta los factores de riesgo para estos gérmenes al considerar

el tratamiento antimicrobiano empírico inicial.

En cuanto a la epidemiología de gérmenes resistentes, dos factores que tienen un impacto mayor son el tiempo de estadía en el hospital, no solo el tiempo que el paciente estuvo en la unidad de cuidados críticos, sino el tiempo total de internación y el uso previo de antimicrobianos.

En este contexto, no solo influye el uso previo de antibióticos por el paciente, sino que debemos tener en cuenta los gérmenes seleccionados por el tratamiento antibiótico habitual en el hospital

Los exámenes directos para ser de utilidad deben ser enfocados desde una perspectiva clínica y con toda la información microbiológica que pueda estar disponible, como ejemplo vale citar que es de mucha mayor utilidad junto con las propiedades tintoriales en el gram, contar con información morfológica y sobre la disposición de los gérmenes (es mucho más útil al iniciar tratamiento empírico con un informe que detalle “cocos positivos en cadena” o “cocos positivos en acúmulo” o “diplococos gram positivos” que solo “cocos positivos”). En todos los casos vincularlos al foco probable restringe más el espectro de gérmenes, otorgando más posibilidades de indicar un esquema apropiado que disminuya la mortalidad (si pensamos en el catéter como fuente de bacteriemia, esos cocos positivos en acúmulo serán estafilococos, si pensamos en abdomen, los cocos positivos en cadena podrán ser con alta chance enterococo. Al tratamiento antiinfeccioso debemos agregar cuando sea posible y sea adecuado el manejo del foco.

La indicación de antibióticos empíricos deberá basarse en el estado clínico del paciente (ej: paciente con nuevo episodio de inestabilidad hemodinámica), el riesgo que el episodio sea realmente infeccioso

y la sensibilidad local de los gérmenes. Deberá considerarse el impacto de los antimicrobianos en la ecología, restringiendo el uso de antibióticos con alto potencial de generar resistencia en el tratamiento empírico³⁹. Además de disminuir la emergencia de resistencia, el uso adecuado de los antimicrobianos disminuye la posibilidad de eventos adversos, y los costos, incluyendo los costos de prolongación de internación por falla del tratamiento.

Conclusiones

La presencia de fiebre en pacientes críticos puede deberse a causas tanto infecciosas como no infecciosas, el examen clínico, el laboratorio, los estudios radiológicos y microbiológicos solicitados e interpretados adecuadamente ayudan a diferenciar estas causas. En la interpretación de los cultivos es crucial la diferencia entre colonización e infección a fin de racionalizar el uso de antibióticos de amplio espectro y reducir el impacto en la flora hospitalaria, los costos y los efectos adversos como consecuencia de la evaluación diagnóstica y el tratamiento empírico innecesario.

Mantener con vida a pacientes críticos es todo un desafío, aquellos pacientes con mayor carga de enfermedad y mayor requerimiento de intervención son los que mayor riesgo de infección tienen. Prevenir las infecciones, identificarlas precozmente y tratarlas adecuadamente con celeridad disminuye la morbimortalidad.

Puntos Relevantes.

☞ ***La fiebre constituye una respuesta estereotipada que puede obedecer tanto a condiciones infecciosas como no infecciosas.***

☞ ***Cuadros infecciosos graves pueden no manifestarse por fiebre.***

☞ ***Es necesario diferenciar: colonización, contaminación e infección.***

☞ ***La causa de la mayoría de los cuadros infecciosos puede diagnosticarse luego de un examen físico pormenorizado.***

☞ ***La fiebre en las primeras horas de un procedimiento quirúrgico obedece por lo común a la reparación de tejidos luego del trauma quirúrgico.***

☞ ***En el tratamiento de los cuadros infecciosos en pacientes críticos se debe actuar con celeridad, controlar el foco infeccioso mediante cirugía o drenaje cuando sea posible, realizar los cultivos que permitan conocer el germen y su sensibilidad e instaurar el tratamiento empírico más adecuado en cada caso***

Figura 1: Conducta ante la sospecha de NAV.

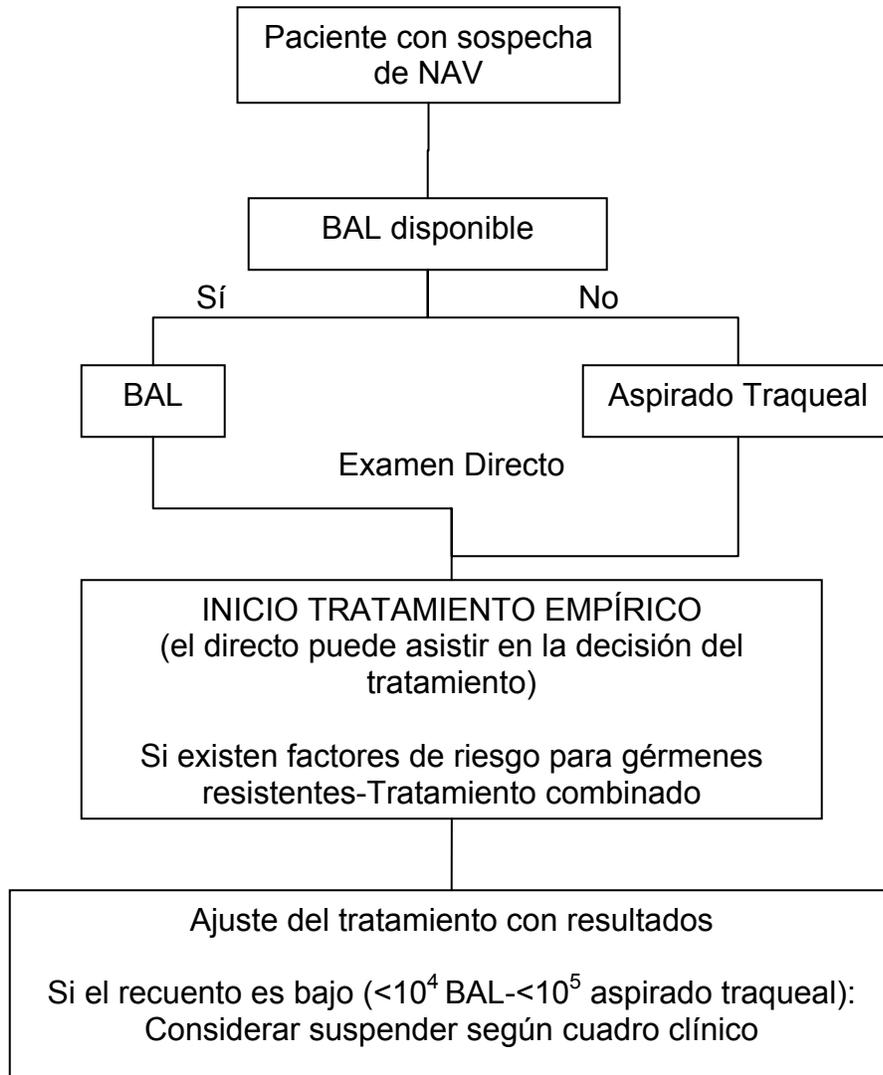


Figura 2: Conducta frente a la infección vinculada a catéter

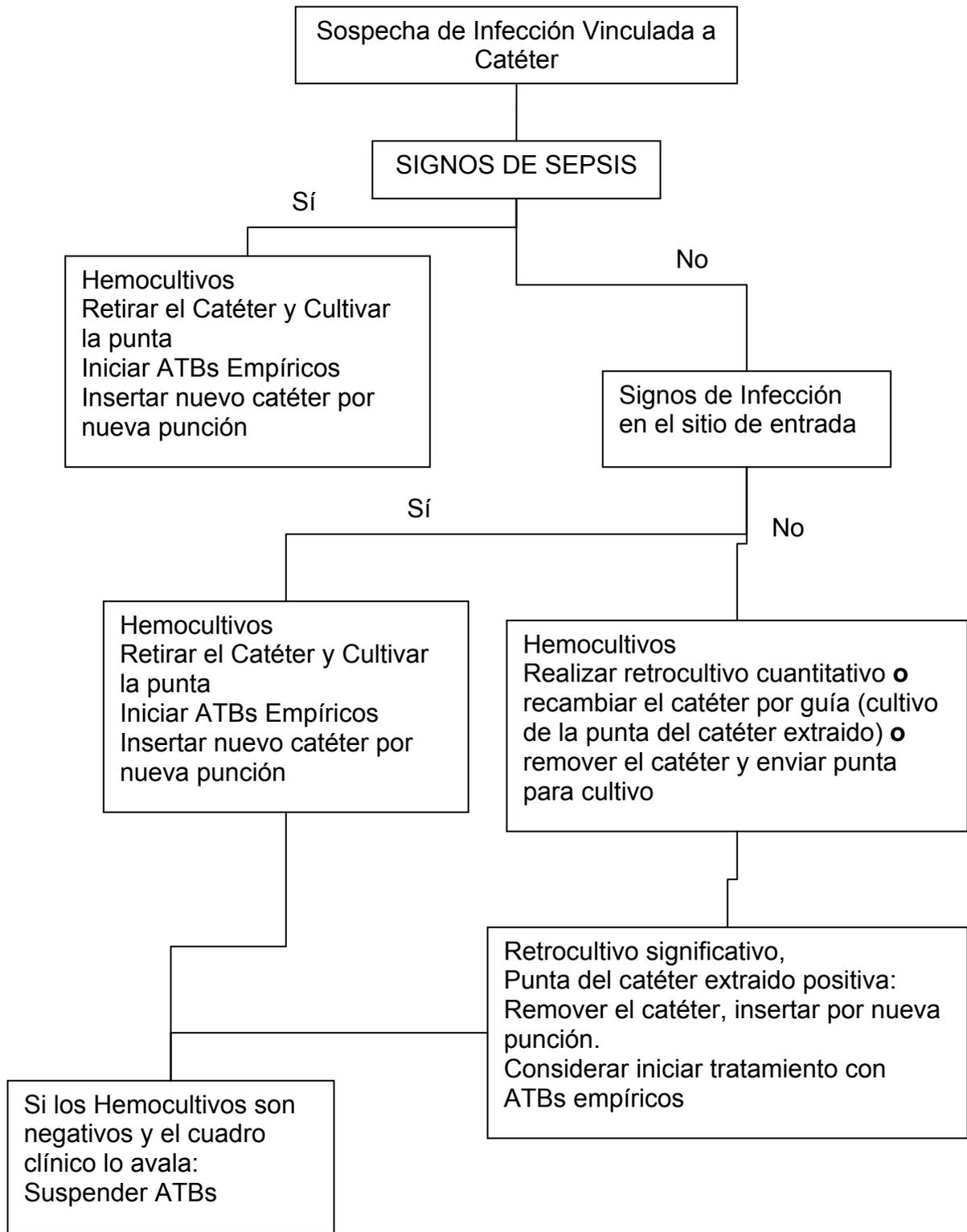


Tabla 1: Causas no Infecciosas de Elevación de la Temperatura

Abstinencia a Drogas y Alcohol	Vasculitis
Postoperatoria	Enfermedades Reumáticas
Postransfusional	Hematomas
Drogas	Necrosis Tisular
Idiosincrático	Úlceras por Decúbito
Simpaticomimético	Reacción a Contraste EV
Hipersensibilidad	Cirrosis
Contaminación	Flebitis
Infarto o Hemorragia Cerebral	Tromboflebitis
Insuficiencia Adrenal	Hemorragia Digestiva
IAM	Neoplasias
Pancreatitis	TEP
Colecistitis Alitiásica	TVP
Isquemia Intestinal	Embolia Grasa
Neumonitis Aspirativa	Rechazo de Trasplante
SDRA	Gota

Bibliografía

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. May 1998;26(5):1042-1059.
2. Hilaire J, Thompson NCT, Kathryn E, Saatman, Ramesh Raghupathi,, McIntosh aTK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiology of Disease*. 2003;12:163-173.
3. Giuliano KK, Giuliano AJ, Scott SS, et al. Temperature measurement in critically ill adults: a comparison of tympanic and oral methods. *Am J Crit Care*. Jul 2000;9(4):254-261.
4. Nimah MM, Bshesh K, Callahan JD, Jacobs BR. Infrared tympanic thermometry in comparison with other temperature measurement techniques in febrile children. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2006;7(1):48-55.
5. Leon C, Rodriguez A, Fernandez A, Flores L. Infrared ear thermometry in the critically ill patient. *J Crit Care*. Mar 2005;20(1):106-110.
6. Farnell S, Maxwell L, Tan S, Rhodes A, Philips B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs*. May 2005;14(5):632-639.
7. Jaime F, Avecillas PM, Alejandro C, Arroliga. A rational approach to the evaluation and treatment of the infected patient in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 2003;24:645- 669.
8. Marshall SB RaJC. Saturday night fever: finding and controlling the source of sepsis in critical illness. *THE LANCET Infectious Diseases*. 2001;2:137-144.
9. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surg Infect (Larchmt)*. Summer 2004;5(2):145-159.
10. Weinstein MP. Blood Culture Contamination: Persisting Problems and Partial Progress. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*. 2003;41:2275-2278.
11. Croce MA. Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome and Differentiation from Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Surg*. 2000;179(Suppl 2A):26S-30S.
12. Vidaur L, Sirgo G, Rodriguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. Jul 2005;50(7):965-974; discussion 974.
13. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med*. May 1996;153(5):1711-1725.
14. O'Grady N P, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. Dec 2002;30(8):476-489.
15. Sherertz RJ. Update on vascular catheter infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:303-307.
16. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. May 1 2001;32(9):1249-1272.
17. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes and Infection*. 2004;6:1015-1025.
18. van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, de Bree R, Girbes AR, Polderman KH. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care*. Oct 5 2005;9(5):R583-590.
19. Stein M, Caplan ES. Nosocomial sinusitis: a unique subset of sinusitis. *Curr Opin Infect Dis*. Apr 2005;18(2):147-150.

20. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Executive summary: management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(4):289-290.
21. Arthurs MH, Morgan OS, Sivapragasam S. Fat embolism syndrome following long bone fractures. *West Indian Med J.* Sep 1993;42(3):115-117.
22. Mercy Kuriyan JLC. Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2004;20:237- 253.
23. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* Mar 15 2002;34(6):730-751.
24. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis.* Jul 15 2004;39 Suppl 1:S44-48.
25. Schiel X, Hebart H, Kern WV, et al. Sepsis in neutropenia--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* Oct 2003;82 Suppl 2:S158-166.
26. Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: a randomized, prospective study. *Surg Infect (Larchmt).* Winter 2005;6(4):369-375.
27. Su F, Nguyen ND, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent JL. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock.* Jun 2005;23(6):516-520.
28. Panknin HT. [Fever in critically ill patients: frequent causes, diagnostic procedures, and therapy]. *Pflege Z.* Oct 2005;58(10):suppl 2-8.
29. Su F, Nguyen N, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent J. FEVER CONTROL IN SEPTIC SHOCK: BENEFICIAL OR HARMFUL? *Shock.* 2005;23(6):516-520.
30. Diringer MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med.* Feb 2004;32(2):559-564.
31. Munoz P, Simarro N, Rivera M, Alonso R, Alcalá L, Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Aug 2004;49(4):237-241.
32. Sierra R, Rello J, Bailen MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* Nov 2004;30(11):2038-2045.
33. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R764-770.
34. Andriessse GI, Verhoef J. Nosocomial pneumonia : rationalizing the approach to empirical therapy. *Treat Respir Med.* 2006;5(1):11-30.
35. Micek ST, Heuring TJ, Hollands JM, Shah RA, Kollef MH. Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy.* Feb 2006;26(2):204-213.
36. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis.* Jan 15 2006;42 Suppl 2:S72-81.
37. Chastre J. Antibiotic prescribing for ventilator-associated pneumonia: get it right from the beginning but be able to rapidly deescalate. *Intensive Care Med.* Nov 2005;31(11):1463-1465.

38. Susan Hadley WWL, Robin Ruthazer, Stanley A. Nasraway Jr. Candidemia as a cause of septic shock and multiple organ failure in nonimmunocompromised patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1808–1814.
39. Jean Carlet ABAAAC. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17:309–316.